

MONOGRAFIAS MEDICAS

**INTERACCION DE MEDICAMENTOS**

JAVIER ROBLES-GIL \*

Es necesario precisar el término y el concepto de interacción. Esta se puede definir diciendo que es el fenómeno por el cual los efectos habituales de un medicamento son modificados por la administración previa o conjunta de otro. Lo mismo se puede expresar al referirlo como el "fenómeno por el cual dos o más medicamentos actúan entre sí, de manera que su efectividad o su toxicidad se alteran". De acuerdo con la interpretación farmacológica, la interacción difiere de la incompatibilidad, en que la primera requiere que el medicamento sea administrado al enfermo; en cambio, la segunda es un fenómeno apreciado *in vitro*.

El problema de la interacción de medicamentos en el ejercicio de la medicina es muy importante. Las consecuencias de su desconocimiento pueden ser graves y así son las perspectivas para el futuro.

En la actualidad se conocen más de 10 000 interacciones diferentes. Los enfermos reciben cada vez mayor número de medicamentos; así, no es raro que a hospitalizados se

\* Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

les prescriban hasta diez y a veces más fármacos al mismo tiempo. Es indudable que la posibilidad de interacción aumenta proporcionalmente con el número de medicamentos administrados conjuntamente o en secuencia. Basados en ciertas investigaciones estadísticas,<sup>1</sup> se ha encontrado que el riesgo de que así ocurra es de 4 a 5 por ciento para el empleo de dos fármacos, elevándose hasta 81 por ciento cuando llegan a utilizarse a 20 o más (cuadro 1).

Experiencias terapéuticas pasadas sensibilizan al individuo. Por lo tanto, el hombre maduro y el anciano están más expuestos. La mujer, por condiciones fisiológicas, recibe medicamentos con mayor frecuencia que el hombre y los riesgos son mayores<sup>2</sup> (cuadro 2).

Se ha visto que los avances de la medicina y de la farmacología, lejos de simplificar la terapéutica, la han vuelto más compleja. Esto hace prever mayores problemas de interacción.

Por otra parte, el médico se encuentra incapacitado para mantenerse al día en el conocimiento, no sólo de la farmacología, sino también en materia de patología y clínica.

Cuadro 1 Relación de la frecuencia de interacciones con el número de medicamentos administrados

Número de pacientes estudiados	Uno a cinco medicamentos		Seis o más medicamentos	
	No.	%	No.	%
Sin reacción 1 042	654	62.8	388	37.2
Con reacción 118	22	18.6	96	81.4

Cuadro 2 Interacción medicamentosa y sexo

Sexo	No. de pacientes		%
	Recibieron medicamentos	Con reacción	
Hombres	682	50	7.3
Mujeres	478	68	14.2
Total	1 160	118	10.2

La presente monografía recopila el material, que bajo la forma de un simposio, fuera expuesto en el seno de la Academia Nacional de Medicina, por los señores doctores Agustín Caso, Rafael Carral y de Teresa, José Ruiloba, Horacio Vidrio y el suscrito. Este trabajo comprende los capítulos siguientes:

- I. Generalidades
- II. Influencia fisiológica sobre interacción
- III. Mecanismos de la interacción
- IV. Estudios de los medicamentos que producen interacción
- V. Conclusiones

### Generalidades

Las interacciones pueden ser muy variadas, tanto por los elementos que las provocan, como por sus mecanismos. De acuerdo con el primer aspecto, pueden considerarse las interacciones de:

1. Varios medicamentos entre sí.
2. Medicamentos con sustancias químicas del organismo. Por ejemplo: inhibidores de la monoaminooxidasa y adrenalina.
3. Medicamentos y constituyentes de los alimentos o sustancias del medio ambiente. Así el vino potencia a los barbitúricos; la tiramina del queso y

ciertos inhibidores de las monoaminooxidasas producen efectos simpaticomiméticos; los insecticidas pueden, en ciertas circunstancias, disminuir el efecto de anovulatorios.

4. Sustancias químicas usadas en pruebas diagnósticas de laboratorio. Como ejemplo, se tiene el efecto de ciertos contraceptivos sobre la prueba de tolerancia a la glucosa.

No se incluyen aquí las incompatibilidades físicas o químicas entre dos medicamentos fuera del organismo humano o las que se observan con vehículos y recipientes de los propios medicamentos tales como: jeringas, cápsulas, bolsas, tapones de plástico o de hule, y otros.

Básicamente sólo se abordarán aquí los dos primeros tipos de interacción, aunque se harán menciones aisladas de los otros. No serán tratados los efectos fisiofarmacológicos habituales, la idiosincracia, la incompatibilidad y los debidos a patología o a disfunción orgánica previa de algunos enfermos.

El estudio de las interacciones emplea una terminología propia que conviene mencionar. Así, los medicamentos son "todas las sustancias con actividad biológica". Los efectos combinados de los medicamentos en las interacciones pueden ser catalogados y designados como:

A) Homérgicos, cuando dos fármacos producen el mismo efecto.

1. Por sumación, si el efecto combinado es igual a la suma de los efectos individuales.
2. Por adición, si el efecto combinado es igual al esperado en medicamentos que actúan por el mismo mecanismo.

B) Heterérgicos, cuando sólo uno produce el efecto.

1. Por sinergismo, si el efecto de la combinación es superior al del fármaco activo aislado.
2. Por antagonismo, cuando el efecto es menor que el esperado para el fármaco activo.

Para poder valorar debidamente la trascendencia de las interacciones en la terapéutica clínica, es indispensable hacer las siguientes aclaraciones.

1. Los estudios experimentales en animales no son totalmente aplicables al hombre.
2. Generalmente la interacción de medicamentos no suele ser investigada en animales o en humanos, previamente al uso del medicamento en clínica.
3. En la terapéutica clínica no se observa la interacción de medicamentos con la frecuencia que era de esperarse, de acuerdo con las experiencias o conocimientos previamente adquiridos.
4. Solamente escasas interacciones pueden ser predichas por experimentación animal.
5. Cada medicamento que se administra a un enfermo constituye de hecho un experimento terapéutico.
6. Por lo general, en estudios farmacológicos de los medicamentos, no se investigan la variabilidad individual ni el efecto de diferentes condiciones de experimentación.

### Influencia fisiológica

En relación a las diferentes condiciones fisiológicas del enfermo, se sabe que la respuesta terapéutica puede variar de acuerdo con la edad, sexo, raza, hora del día, tem-

peratura, embarazo, menopausia y otras variables. La información disponible al respecto es escasa e incompleta. Ante la imposibilidad de estudiar exhaustivamente dichas influencias, sólo se citarán algunos ejemplos.

Indudablemente existen factores genéticos y constitucionales que producen variaciones importantes en la respuesta terapéutica. Así, sólo 20 por ciento de las madres que ingirieron talidomida en el periodo de sensibilidad fetal, tuvieron niños con focomelia.

La variación biológica determina que sólo escasos sujetos reaccionen con hipersensibilidad o sean resistentes a pequeñas dosis de los medicamentos; la mayoría responden adecuadamente a las dosis habituales.

Por lo que toca a edad y sexo, se conoce que el recién nacido posee diferente distribución de líquido intersticial y mecanismos deficientes de desintoxicación. Como ejemplo de esto último está el de la oxidación microsómica de fenobarbital, de codeína y de muchos otros medicamentos, lo que explica las reacciones adversas a dichos medicamentos a edades tempranas de la vida. Así mismo, el riñón muestra deficiencia en la depuración de la penicilina y retardo en la eliminación de los salicilatos, debido a la inmadurez funcional de los túbulos renales. Los niños fácilmente hacen edema por retención de sodio y acidosis por elevación sérica de cloro, con baja de bicarbonato. La relativa hipoproteïnemia del recién nacido, con escasa seroalbúmina, impide la adecuada fijación de bilirrubina, por lo que si se administran medicamentos ácidos (sulfonamidas o salicilatos) aquélla se libera y puede producir graves lesiones del sistema nervioso (*Kernicterus*).

Los defectos del crecimiento ocurren a menudo con el uso de hormonas. Los corticosteroides disminuyen el crecimiento corporal; la vitamina A y las hormonas androgénicas pueden ocasionar osificación epifisiaria prematura. Bien conocida es la sensibilidad del anciano para ciertos diuréticos, que conduce a hipopotasemias acentuadas y al peligro de intoxicación digitalica.

En cuanto al horario de administración de un medicamento, es de recordar que el ritmo circadiano del funcionamiento suprarrenal influye en la respuesta terapéutica. En efecto, durante las primeras horas de la madrugada hay aumento en la tasa de secreción de corticotropina y consecutivamente en la de cortisol plasmático, independientemente del estado de vigilia y de estímulos normales. Es ésta la causa habitual del cansancio de los viajeros al llegar a países con diferente horario y puede aprovecharse para intensificar los efectos de la corticoterapia al aumentar la dosis nocturna.

Ciertas aberraciones enzimáticas presentes en algunos grupos étnicos pueden explicar diferencias en la respuesta a diversos fármacos. Así, algunos negros carecen de la enzima glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa y pueden presentar hemólisis y anemia al ser tratados con medicamentos antimaláricos.

El peso, el estado nutritivo y la temperatura corporal o ambiental, pueden determinar en un momento dado respuestas terapéuticas especiales.

No es posible analizar todos los efectos o variaciones fisiológicas con influencia en la respuesta terapéutica; los expuestos anteriormente son sólo ejemplos. Su estudio completo y correcto permite la interpretación adecuada de muchos fenó-

menos, algunos benéficos aunque la mayoría adversos.

Efectivamente, la experiencia ha demostrado que cerca de 95 por ciento de las interacciones producen efectos nocivos a los enfermos; sólo en 5 por ciento resultan útiles, ya sea por disminución de la toxicidad de un medicamento o por aumento de su eficacia. Lo primero se observa con la cortisona y algunos fármacos antineoplásicos; lo segundo con el probenecid, que disminuye la eliminación de la penicilina y por lo mismo potencia su efecto.

### Mecanismos de interacción de medicamentos

Al estudio de dichos mecanismos bioquímicos se le llama farmacodinamia o farmacocinesia. Para dar una idea general de su importancia, además de su descripción, se citarán algunos ejemplos de interacción en cada uno de los niveles en que pueden actuar dos o más medicamentos, a saber, absorción, distribución y localización o almacenamiento en el organismo; modificación en los sitios receptores, biotransformación y eliminación (cuadro 3).

En la figura 1 se analizan dichos procesos en forma más objetiva, empezando por la absorción y expresando el dinamismo constante que existe en el aprovechamiento de los medicamentos. En efecto, ellos pueden estar fijos a proteínas y tejidos, o permanecer libres, pasando constantemente de una forma a la otra a medida que es necesaria o posible su utilización por el organismo.

De estos mecanismos, de la dosis administrada del medicamento y de su concentración en los sitios de acción, dependen los efectos y la posibilidad de interaccio-

Cuadro 3 Mecanismos farmacodinámicos de interacción

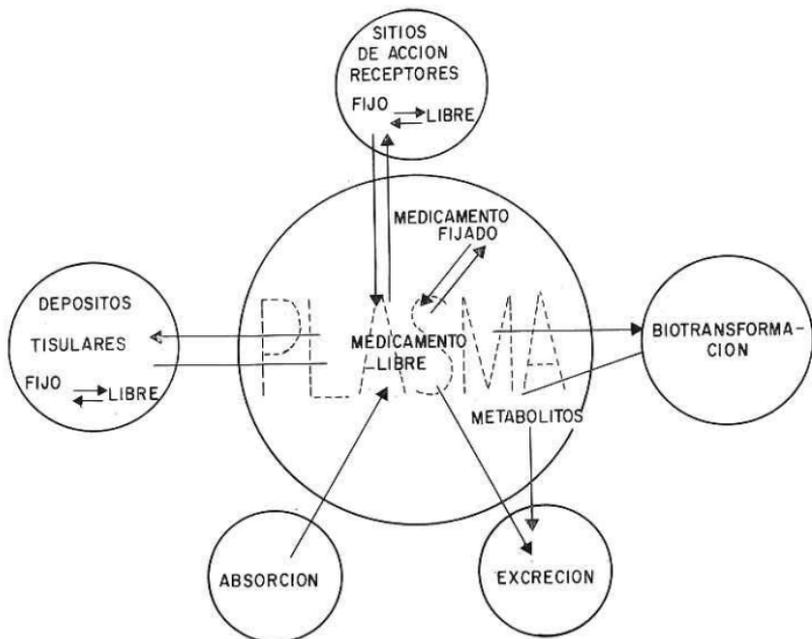
- 
- I. Modificación en la absorción
    - a) Alteraciones del pH
    - b) Efectos en los sistemas de transporte
    - c) En la formación de complejos
    - d) Diversos: circulación, precipitación, etc.
  - II. Desplazamiento de los sitios de almacenamiento
    - a) Entre dos fármacos
    - b) Entre fármacos y hormonas o neurohormonas
  - III. Modificaciones de la acción en sitios receptores
    - a) Antagonismo fisiológico
    - b) Inhibición competitiva
    - c) Antagonismo no competitivo
    - d) Otros
  - IV. Biotransformación
    - a) Inhibición enzimática (aumento del efecto farmacológico)
    - b) Estimulación enzimática (disminución del efecto farmacológico)
  - V. Modificación de la excreción
    - a) Cambios del pH
    - b) Efectos diversos y directos sobre el riñón
- 

nes. Es indispensable distinguir entre acción y efecto. La primera sólo altera la función del componente celular e inicia los cambios bioquímicos o funcionales, cuyo desarrollo caracteriza a los efectos propios de los medicamentos.

#### *Absorción*

Naturalmente, para la utilización de un medicamento y el que se presente una interacción, es indispensable que éste pase la barrera de la membrana celular. Este paso se origina en la mayoría de los casos en el aparato digestivo y principalmente en la mucosa intestinal.

Es indispensable describir aunque sea someramente, el fenómeno de absorción a través de la membrana celular. Esta tie-



1 Mecanismos de interacción medicamentosa.

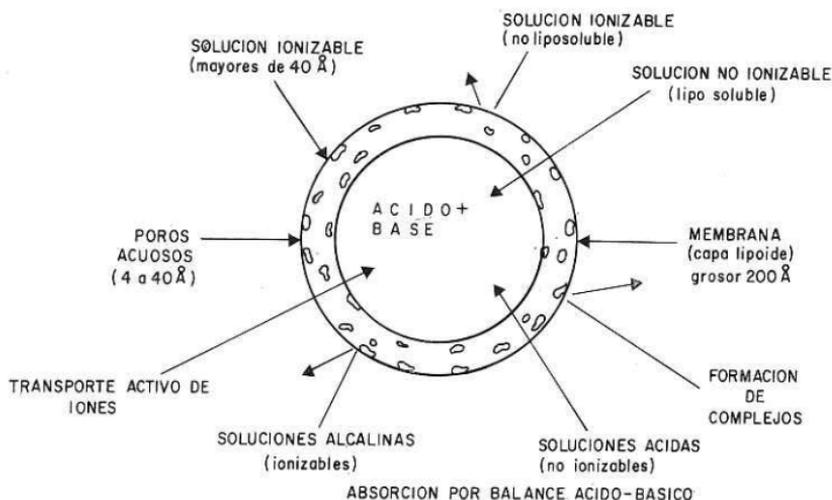
ne una capa bimolecular de lípidos con un grosor aproximado de 100 Å, y posee una serie de poros acuosos de unos 10 a 40 Å. Las sustancias liposolubles pasan a través de la capa lipóide y las hidrosolubles por los poros, siempre y cuando su tamaño no supere el diámetro de ellos.

En la figura 2 se encuentra esquematizada la membrana celular con sus características, así como el modo de absorción de diversos medicamentos en solución y en suspensión. En realidad, los principales mecanismos son difusión y transporte. El primero es generalmente pasivo, el segundo es un fenómeno activo.

a) *Difusión*. La mayor parte de los medicamentos son ligeramente ácidos o

alcalinos y se encuentran en soluciones ionizables y no ionizables. Estas últimas en general son liposolubles y por lo mismo difunden fácilmente a través de la membrana, no así las ionizables debido a su poca solubilidad lipóide.

Los medicamentos ligeramente ácidos son, por lo general, no ionizables y por lo mismo su absorción a través de la mucosa gástrica no ofrece dificultad; tal es el caso del ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, barbitúricos y otros. En cambio, en el contenido gástrico los medicamentos ligeramente alcalinos son ionizables y no pasan la membrana celular. Por lo mismo, quinina, morfina, adrenalina y otros no se absorben en la parte alta del aparato digestivo, pero sí en la pared intestinal, ya que ahí el gradiente de los



iones de hidrógeno entre la luz del intestino y la pared capilar es bajo.

Todo lo anterior explica el porqué de una serie de interacciones de medicamentos, muy frecuentes y desgraciadamente desconocidas por la mayoría de los médicos. El uso de alcalinos o antiácidos para evitar irritación gástrica ocasiona la falta o disminución de absorción de medicamentos ácidos, tales como sulfanilamidas, penicilina, aspirina, cumarinas, fenilbutazona y otros. La falta de efectividad o, por el contrario, la presencia de reacciones adversas quedan explicadas a veces por dichas interacciones.

b) *Absorción activa o transporte.* Este se hace por medio de sustancias especiales (portadores) de la membrana que se hallan en su superficie y forman complejos con los medicamentos, los que son transportados al otro lado para ser liberados; repitiéndose dicho fenómeno constantemente. Este proceso se diferencia de la difusión, forma pasiva de la absorción,

## 2 Absorción por difusión.

en que presenta selectividad, saturabilidad y además necesita de energía. El transporte puede tener que realizarse contra un gradiente electroquímico y ciertos inhibidores enzimáticos pueden bloquear su acción. El transporte activo acontece en los túbulos renales, plexo coroideo, células hepáticas y otros tejidos, y permite la absorción de iones de potasio y sodio y de aminoácidos. Cuando no hay gradiente electroquímico, el transporte recibe el nombre de difusión ayudada o facilitada.

Si dos medicamentos usan el mismo portador de transporte pueden modificar su acción o efecto. Así, el probenecid ocupa el de la penicilina, la cual no puede ser eliminada, intensificándose su acción al alargarse su permanencia.

Existen otros tres puntos importantes sobre la modificación de los efectos farmacológicos como resultado del proceso de absorción.

1) El pH intracelular y del líquido extracelular es importante fuente de interacción. Normalmente los líquidos intracelulares son ligeramente más ácidos que los extracelulares; al no existir un gradiente importante, se explica por qué las sustancias básicas son farmacológicamente más activas que las ácidas, ya que aquéllas logran mayor concentración y ejercen mayor acción intracelular. Un ejemplo de interacción es el observado con el fenobarbital y toda sustancia que modifique el pH del plasma, puesto que la acción sedante de dicho fármaco depende de su localización intracelular. Con sustancias alcalinas aumenta la concentración del fenobarbital en el plasma y no en la célula y por lo mismo disminuye su efecto. Lo contrario sucede con sustancias ácidas.

2. Alteraciones de la absorción por interacción entre medicamentos entre sí o entre éstos y alimentos. Como ejemplo

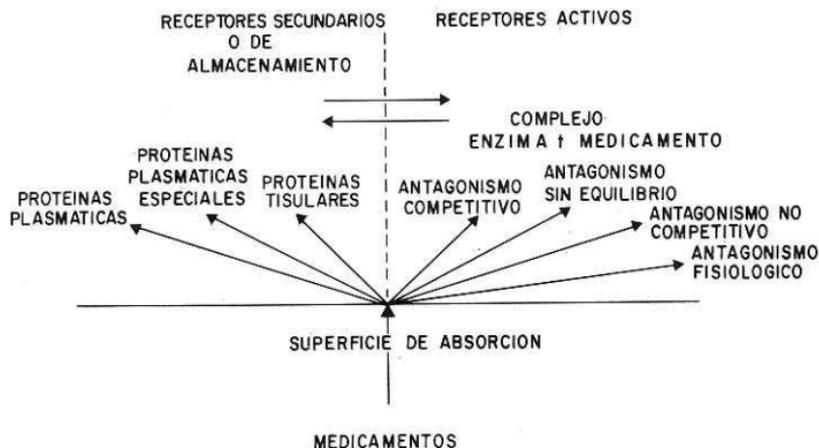
3. Distribución de los medicamentos y su mecanismo de acción en los receptores.

de esto último tenemos la intensificación de la acción de las anfetaminas al ingerir bebidas alcohólicas, ya que son absorbidas con mayor rapidez. Ejemplos en que se pierde el efecto de un medicamento son el de la penicilina por vía bucal al darla junto con alimentos o sustancias alcalinas (ya que forman complejos insolubles); el de la digoxina, al ingerir conjuntamente sacarina o el de la eritromicina con jugos de frutas.

3) Sustancias o estadios fisiológicos que modifican la circulación o la motilidad del aparato digestivo que pueden, en un momento dado, aumentar o disminuir el efecto y retardar o prolongar la acción de diversos fármacos.

*Interacción por desplazamiento de medicamentos de sus sitios de almacenamiento o de acción (fig. 3)*

Una vez absorbidos los medicamentos, pueden permanecer libres en el plasma



para su inmediata utilización, transformación y excreción, o ser fijados o unidos a ciertas sustancias o sitios de acción. Para que un medicamento actúe, necesita ser absorbido por un receptor activo. De allí la diferenciación de dos tipos de sitios de fijación: a) receptores inactivos o secundarios como las albúminas plasmáticas o los tejidos conjuntivo y graso, que sirven de almacenamiento del medicamento. Estos reservorios están en constante equilibrio con la fracción libre del medicamento y con la fracción que está actuando en los receptores activos. b) Receptores activos o primarios, o sea aquellas partes o componentes de las células en los cuales va a actuar el medicamento. Al grupo químico directamente encargado de dicha acción se le llamará sitio receptor.

Como quedó señalado, existe un equilibrio constante entre la fracción libre de los medicamentos y la de los sitios receptores, ya sean activos o de almacenamiento, de manera que aquéllos pasan constantemente a formar parte de una u otra fracción hasta que sufren su transformación y excreción.

a) *Interacción en sitios de almacenamiento.* Dos o más medicamentos pueden competir en un momento dado por los mismos sitios de almacenamiento. Mientras mayor sea la cantidad de un medicamento que se fija o almacena, existirán mayores efectos de interacción. Así, compuestos de cumarina, que están casi totalmente unidos a las proteínas plasmáticas, son liberados y por lo tanto activos cuando conjuntamente el enfermo recibe fenilbutazona, produciendo hemorragias que pueden ser mortales. Igual mecanismo se observa con otros compuestos, fijados en su mayor parte a proteínas, como ciertas sulfanilamidas y el ácido acetilsalicílico

entre otros, que pueden provocar coma hipoglucémico al producir el desplazamiento de la tolbutamida administrada en sujetos diabéticos.

En ocasiones y sobre todo con medicamentos ácidos que se fijan específicamente en un número muy reducido de sitios de la molécula proteica, la competencia entre ellos resulta muy ardua y la liberación de uno de ellos puede traducirse por efectos benéficos o peligrosos. Como ejemplo de lo primero es la potencialización bactericida o de la actividad bacteriostática de la penicilina y diversas sulfonamidas por la administración conjunta de dicumarol, sulfinpirazol, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, etc.

Durante mucho tiempo se desconoció el mecanismo del efecto antirreumático de ciertos estados patológicos como la ictericia. Ahora se sabe que la bilirrubina desplaza el corticosteroide endógeno de su sitio de fijación proteica, actuando a través de él sobre el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. La indometacina, la fenilbutazona y los ácidos flufenámico y acetilsalicílico posiblemente actúan terapéuticamente a través de la interacción anteriormente señalada.

b) *A nivel de sitios de acción o receptores.* Los grupos receptores de las células están constituidos por fosfatos, sulfhidrilos, aminas y carboxilos. Los medicamentos vienen a bloquear o activar dichos grupos receptores. La acción directa puede ser en ciertas células, tejidos u órganos, pero puede ser generalizada a la mayoría de ellos. A veces puede ser extracelular. Se cree que casi siempre los receptores son grupos enzimáticos.

En general, se considera al medicamento como un sustrato que se une a una enzima para formar un complejo "sustra-

to-enzima". Este complejo reacciona reversiblemente para lograr una respuesta (fig. 3).

Es básico el tener en cuenta el grado de afinidad hacia el receptor y la potencialidad o actividad intrínseca del complejo. Estas dos facultades pueden variar para cada medicamento; algunos poseen las dos en alto grado, otros sólo una o ninguna.

De acuerdo con las distintas formas de interacción, los medicamentos se pueden dividir en: agonistas y antagonistas. Agonista es el medicamento capaz de formar el complejo "sustrato-enzima" e iniciar acciones medicamentosas; poseen afinidad y efectividad (actividad intrínseca). Antagonista es el medicamento que exhibe afinidad pero que carece de eficacia. Hay varios tipos de antagonismos:

1. Antagonismo químico, si por la interacción de un agonista y un antagonista se forma un complejo inactivo. Ejemplo: protamina y heparina.

2. Se habla de antagonismo competitivo cuando un medicamento actúa en el mismo sitio receptor que otro medicamento, pero en sentido inverso. Ejemplo: acetilcolina (agonista) y atropina (antagonista).

3. Al antagonismo competitivo que es irreversible se le considera en desequilibrio. Ejemplo: algunos insecticidas y sustancias colinérgicas.

4. Existe antagonismo no competitivo cuando la acción de dos medicamentos se ejerce en diferentes sitios receptores. Este es el caso de la atropina, que actuando a nivel postganglionar impide la estimulación a nivel ganglionar de la nicotina.

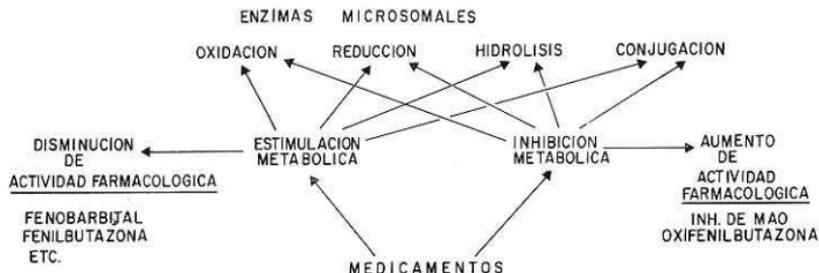
5. Se habla de antagonismo fisiológico cuando dos medicamentos actúan en dos diferentes sitios receptores y producen efectos opuestos. Tal situación se observa con la acción de los barbitúricos y las anfetaminas sobre el sistema nervioso central.

O sea, que la interacción puede aparecer por la competencia entre dos medicamentos al utilizar el mismo sitio receptor o producir efecto opuesto; aunque ello ocurra en sitios receptores diferentes.

#### *Acción a nivel metabólico (fig. 4)*

Para que un medicamento o sustancia pueda ser eliminado, debe sufrir un proceso de biotransformación, que puede o no ocurrir por síntesis. En este último caso, en realidad la transformación se hace por reacciones de hidrólisis, oxidación o reducción; en el primero, el fenómeno es más complejo e intervienen procesos de

#### 4 Biotransformación (metabolización).



conjugación. Generalmente la biotransformación de un medicamento resulta en su inactivación.

Aunque existen diferentes tejidos que participan en la metabolización de los fármacos, es el hígado el que principalmente, a través de sus microsomas, elabora las enzimas necesarias para dicho proceso.

Existen numerosos medicamentos que influyen en la actividad metabolizante de las enzimas microsomales. Si un medicamento las estimula, puede inactivar a otro que se administre conjuntamente. Si el efecto es de inhibición enzimática, puede prolongarse la actividad farmacológica de otro al no ser éste metabolizado. Al efecto estimulante se le llama también inducción enzimática. Dicha propiedad la tienen algunos analgésicos, antihistamínicos e hipnóticos.

La interacción puede ocurrir entre sustancias exógenas o bien entre un medicamento y una sustancia u hormona endógena. Como ejemplos de esto último se encuentran la fenilbutazona y el fenobarbital, que al estimular la hidrólisis de algunos esteroides como desoxicorticosterona, progesterona o testosterona, pueden disminuir su actividad. Si la interacción es entre dos medicamentos, el fenobarbital ofrece un buen ejemplo al inactivar analgésicos, anticoagulantes y relajantes musculares.

Cuando el efecto es de inhibición enzimática, los resultados pueden ser de potencialización inmediata o bien de prolongación de la acción farmacológica. Los inhibidores de la monoaminoxidasa son potentes inhibidores de la biotransformación de otros medicamentos; así, su empleo puede conducir al aumento del efecto de ciertos narcóticos, simpaticomí-

méticos, barbitúricos y antihistamínicos. Es factible que algunos de los accidentes serios y aun mortales en la anestesia o actos quirúrgicos se deban a este tipo de reacción.

La oxifenilbutazona aumenta la acción anticoagulante de la warfarina por inhibición microsómica; fenómeno sumamente peligroso, ya que es práctica terapéutica común el asociar los dos medicamentos en procesos venosos trombóticos e inflamatorios.

### *Excreción*

Es conveniente recordar la importancia de la fisiología renal en los procesos de eliminación y desintoxicación. El riñón actúa a través de procesos pasivos y activos. Los primeros son la filtración glomerular y la difusión tubular, en tanto que el proceso activo lo constituye la secreción tubular.

Los medicamentos son eliminados por el riñón transformados en metabolitos o en su forma original. Ello depende de la mayor o menor polaridad del medicamento. Si ésta es grande no pueden absorberse a través de la membrana tubular y son eliminados sin metabolización. Cuando la polaridad es menor, no son ionizables y sí liposolubles, después de su filtración glomerular pasiva pasan de nuevo a la sangre por difusión, a través de la membrana celular de las partes próximas y distantes tubulares, sufriendo ulteriormente degradaciones hasta convertirse en metabolitos menos liposolubles, que puedan ser excretados directamente.

En la excreción renal de dichos metabolitos vuelve a ser de suma importancia el pH. Este opera en la excreción en sentido inverso al de la absorción. Así, los medicamentos que son bases débiles serán

**Cuadro 4** Datos y conducta del médico que ayudan al reconocimiento de interacciones

1. Estar compenetrado de la importancia del problema
2. Tener los conocimientos fisiofarmacológicos básicos sobre los medicamentos
3. Vigilar estrechamente al enfermo cuando se añadan nuevos medicamentos
4. Analizar los posibles efectos indeseables en función de modificaciones metabólicas, de absorción y de excreción
5. Saber diferenciar los efectos fisiofarmacológicos de las verdaderas interacciones
6. Sospechar su presencia cuando los efectos esperados no se presenten o si aparecieran otros diferentes de los habituales

eliminados más rápidamente cuando el pH de la orina sea más ácido y viceversa. Un ejemplo notable fue el accidente que tuvo el conocido bioquímico Linus Pauling, quien tomaba rutinariamente un compuesto de quinidina por una arritmia cardíaca; al ingerir grandes cantidades de ácido ascórbico, supuestamente para evitar o mejorar infecciones respiratorias, se acidificó la orina y la quinidina se eliminó con mayor rapidez, lo que dio lugar a súbita exacerbación de la arritmia, que casi le costó la vida.

Los mecanismos de interacción a nivel renal, pueden ser no sólo a través de cambios en el pH tubular, sino también por influencia en los sistemas de transporte o en la eliminación de electrólitos. Como ejemplo del primero existe el ya citado de potencialización penicilínica por el probenecid; éste impide la eliminación de la primera. Los diuréticos tiazídicos conducen a hipocalemias por acción electrolítica.

Como se ve, los efectos pueden ser nocivos o benéficos. Aún hay otro tipo de interacción que puede interferir con pruebas de laboratorio y por lo tanto en el diagnóstico correcto.

## Estudio de medicamentos que producen interacción

Es indispensable señalar que muy frecuentemente las interacciones pasan inadvertidas no sólo para el enfermo sino también para el médico. En el cuadro 4 se citan unos datos y consejos que permiten al médico reconocer con mayor facilidad dichos fenómenos.

En ciertas comunidades se han hecho estudios estadísticos tabulando la frecuencia de reacciones medicamentosas en relación con el número de prescripciones de diversos fármacos. En el cuadro 5 se presentan los resultados obtenidos con algunos medicamentos.

En realidad, la exposición o desarrollo de esta parte del tema resulta arduo y complicado, ya que son innumerables las

**Cuadro 5** Informe de reacciones adversas

Medicamento	Prescripciones (millones)	Reacciones		Frecuencia por millón	
		Fatales	No fatales	Fatales	No fatales
Barbitúricos	24.7	4	36	0.2	1.5
Fenotiazinas	6.1	21	127	3.4	20.7
Benzodiazepinas	12.7	11	124	0.9	9.8
Inhibidores de monoaminoxidasa	0.4	4	27	10.0	67.5
Antidepresivos tricíclicos	5	12	130	2.4	26
Antihistamínicos	12.4	4	61	0.3	4.9
Corticosteroides	14.4	4	32	0.3	2.2
Tiazidas	3.3	6	29	1.8	8.8
Penicilina	17.8	7	75	0.4	4.2

interacciones y para analizarlas por especialidades se caería en una serie de repeticiones interminables.

No se pretende hacer un estudio exhaustivo; sólo se señalarán las interacciones más importantes o frecuentes en la práctica profesional. Por lo mismo, será ésta una presentación incompleta y quizá a veces poco explícita.

#### *Aparato cardiovascular y renal*

En el cuadro 6 se presenta la lista de interacciones de los medicamentos más frecuentemente usados para obtener los efectos tonicardiaco, cardiodepresor, antihipertensivo, vasodilatador, anticoagulante y diurético.

Para poder sintetizar la interacción y su mecanismo se distribuyeron los datos en columnas verticales. La primera presenta el medicamento indicado, la segunda los medicamentos con que puede tener interacción, la tercera su posible efecto y la cuarta, el mecanismo de acción, si se conoce, o en algunos casos, el riesgo implícito en su empleo.

Resulta impresionante conocer la facilidad y frecuencia con que se pueden producir diversas interacciones con medicamentos que se utilizan a diario en la terapéutica del cardiaco, sobre todo al meditar lo riesgoso de las situaciones más críticas de dichos enfermos, ya que en esos momentos necesitan mayor número de medicamentos o intervenciones quirúrgicas, con el empleo de anestésicos, hipnóticos, o relajantes de gran poder interactivo. En efecto, los antihipertensivos, anestésicos y analgésicos se potencializan y pueden conducir a hipotensión arterial, choque y colapso cardiovascular o depresión intensa del sistema nervioso central. Los enfermos digitalizados pueden sufrir

intoxicación con el uso de diuréticos, sales de calcio y el propanolol. En las arritmias tratadas con quinidina no es posible utilizar ciertos antibióticos y relajantes musculares, so pena de producir bloqueos neuromusculares graves.

Quando se administran conjuntamente ciertos antidepresivos tricíclicos (imipramina) y antihipertensivos (guanetidina), que tienen acción antagonica, es indispensable disminuir estos últimos si se retiran los primeros, evitando así la hipotensión grave que se originaría al desaparecer la acción antagonica. Efecto semejante ocurre con ciertos anticoagulantes y el fenobarbital; han ocurrido hemorragias importantes al suspender este último.

La presentación se alargaría indefinidamente si se quisieran enumerar todas las posibilidades de interacción. Bastan las citadas para convencer al médico de la necesidad de profundizar en el tema.

#### *Agentes psicoterapéuticos*

En el cuadro 7 se enumeran los medicamentos más usados.

#### *Interacción de medicamentos con efectos antiinflamatorios*

La presente exposición abarcará los medicamentos más importantes que tienen algún efecto favorable en las enfermedades reumáticas. Ese efecto puede ser a través de su acción analgésica, antiinflamatoria, inmunosupresora, relajante muscular o por mecanismos especiales (véase cuadro 8).

*Salicilatos y ácido acetilsalicílico.* El ácido acetilsalicílico puede ser terapéuticamente útil, no sólo como antiinflamatorio, analgésico y antipirético, sino también al administrarse conjuntamente a la penicilina, sulfonamidas y corticosteroides, ya

Cuadro 6 Aparato cardiovascular y renal

Medicamento prescrito	Interacción con	Posible efecto	Mecanismo o riesgo
1) <i>Tonicardiacos</i>	Diuréticos (tiazídicos) →	Aumentan toxicidad digitalica	Hipopotasemia (arritmia)
Digital y compuestos digitalicos	Purgantes →	Aumentan toxicidad digitalica	Hipopotasemia (arritmia)
	Corticosteroides →	Aumentan toxicidad digitalica	Hipopotasemia (arritmia)
	Insulina →	Aumentan toxicidad digitalica	Hipopotasemia (arritmia)
	Sales de calcio →	Potencializa y aumentan intoxicación digitalica	Arritmia
	Depresores cardiacos →	Aumentan efecto digitalico	Aditivo
	Difenilhidantoína →	Aumentan efecto digitalico	Bradicardia
	Quinidina →	Aumentan efecto digitalico	Aditivo
	Sales de magnesio →	Disminuye efecto digitalico	
	Extractos tiroideos →	Disminuye efecto digitalico (al principio)	Aumenta metabolismo
	Antiácidos →	Disminuye efecto digitalico (al principio)	Disminuyen absorción
	Antidiarreicos →	Disminuye efecto digitalico (al principio)	Disminuyen absorción
	Anticoagulantes ←	Disminuye efecto anticoagulante	
	Procainamida →	Disminuye efecto toxico digital	
	Guanetidina →	Arritmia, bradicardia	Aditivo
	Reserpina →	Arritmia, bradicardia	Aditivo
	Bloqueadores beta-adrenérgicos	→	Arritmia, bradicardia
Simpaticomiméticos (adrenalina, efedrina)	→	Arritmia, bradicardia	
2) <i>Cardiodepresores</i>	Anestésicos →	Potencializan efectos (puede ser mortal)	Sinergismo mutuo sobre S.N.C.
a) Propranolol y otros bloqueadores beta adrenérgicos			
	Bloqueadores alfa-adrenérgicos →	Potencializan efecto (benéfico)	
	Antihipertensivos →	Potencializan efecto (benéfico)	
	Difenilhidantoína →	Potencializan efecto sobre S.N.C.	
	Antiinflamatorios ←	Inhiben efecto cortisona, salicilatos, etc.	
	Isoproterenol ↔	Antagónicos	
	Antihistamínicos ↔	Antagónicos	
	Antidepresores ↔	Contraindicación	
	Inhibidores M.A.O. ↔	Contraindicación (aún semanas después)	
	Depresores miocárdicos ↔	Contraindicación (aún semanas después)	¿Muerte?
	Insulina e hipoglucemiantes ←	Potencializa efecto hipoglucemiante	Efectos graves

Cuadro 6 (Continuación)

Medicamento prescrito	Interacción con	Possible efecto	Mecanismo o riesgo		
b) Quinidina	Diuréticos	←	Potencializan	Aditivo	
	Digitálicos	→	Sinergismo (bradicardia)		
	Tabaco	→	Hipertensión		
	Difenilhidantoína	→	Potencialización	Aditivo	
	Alcalinizantes	→	Potencialización	Disminución excreción	
	Relajantes musculares	→	Potencialización, efecto bloqueador neuro-muscular (apnea, debilidad muscular)		
	Antibióticos (kanamicina, neomicina, estreptomicina)	→	Potencialización, efecto bloqueador neuro-muscular (apnea, debilidad muscular)		
	Acidificantes	→	Disminución efecto quinidínico	Aumenta excreción	
	Neostigmina	↔	Antagónicos	Trombocitos	
	Anticoagulantes (warfarina)	→	+ hipoprotrombinemia		
Antihipertensivos	→	Aumenta efecto			
c) Procainamida	Reserpina	→	Arritmias		
	Tiazidas	→	Aumentan efecto hipotensor		
	Relajantes musculares, antibióticos	→	Aumentan bloqueo neuromuscular		
	Anticolinérgicos	→	Potencializa		
	Colinérgicos	→	Antagoniza efecto despolarizante		
	3) <i>Antihipertensivos</i> Bloqueadores alfa adrenérgicos (fentolamina), bloqueadores ganglionares (pentolinio), interferencia con noradrenalina (metildopa, guanetidina, etc.), inhibidores MAO (pargilina), con efecto vasomotor de S.N.C. (hidralazina, <i>veratrum</i> )	Bloqueadores beta-adrenérgicos (alprenolol y propranolol)	→	Potencialización efecto antihipertensivo	
		Inhibidores M.A.O.	→	Potencialización efecto antihipertensivo	Efecto aditivo de bloqueo ganglionar
		Tiazidas	→	Potencialización efecto antihipertensivo	Efecto aditivo
		Isoniazida	→	Potencialización efecto antihipertensivo	Inhibición enzimática
		Diazepam	→	Potencialización efecto antihipertensivo	Peligro de colapso
Anestésicos		→	Aumenta hipotensión		
Simpaticomiméticos		→	Neutralizan efecto (excepto guanetidina)		
Anfetaminas		→	Inhibición	Bloqueo sitio receptor	
Antidepresores tricíclicos (imipramina)		↔	Antagonismo		
Haloperidol		→	Contraindicación		
Alcohol		→	Inhibición de inh. MAO		
Barbitúricos, hidrato de cloral, cocaína		→	Potencialización		

Cuadro 6 Aparato cardiovascular y renal (Continuación)

Medicamento prescrito	Interacción con	Possible efecto	Mecanismo o riesgo	
4) <i>Vasodilatadores</i> Nitroglicerina	Alcohol	→	Potencializa vasodilatación	Efecto aditivo
	Tetranitrato, pentaeritritol	→	Disminuye	
5) <i>Diuréticos</i> Tiazídicos	Antihipertensivos	→	Aumenta efecto hipotensor	Efecto aditivo
	Inhibidores de MAO	→	Aumenta efecto hipotensor	
	Fenotiazinas	→	Contraindicado	Choque
	Cloruro de amonio	→	Asoc. útil con Hg	Combate alcalosis
	Hipoglucemiantes bucales (sulfonilureas)	↔	Antagonismo + glucemia	
	Digitálicos	→	Aumentan efecto, hipopotasemia e intoxicación digitálica	
	Corticosteroides	→	Aumentan hipopotasemia	
	Relajantes musculares	→	Aumentan su efecto	
	Kanamycinas	→	Aumentan lesión ótica	Sordera irreversible
	Uricosúricos	↔	Antagonismo	Disminuyen excreción ácido úrico
6) <i>Anticoagulantes</i> Anticoagulantes orales, (Warfarinato de sodio, bishidroxycumarina)	Salicilatos	→	Potencializan efecto anticoagulante	Efecto aditivo (coenzimas)
	Fenilbutazona y derivados	→	Potencializan efecto anticoagulante	Desplazamiento sitio almacenamiento
	Antibióticos	→	Potencializan efecto anticoagulante	— Vitamina K
	Sulfonamidas	→	Potencializan efecto anticoagulante	Desplazamiento sitio almacenamiento
	Feniramidol	→	Potencializan efecto anticoagulante	Inhibición enzimática
	Quinina	→	Potencializan efecto anticoagulante	Efecto aditivo
	Esteroides anabólicos	→	Potencializan efecto anticoagulante	Desplazamiento?
	Clofibrato	→	Potencializan efecto anticoagulante	?
	Difenilhidantoína	→	Potencializan efecto anticoagulante	
	D-tiroxina	→	Potencializan efecto anticoagulante	?
	Disulfiram	→	Potencializan efecto anticoagulante	
	Tiouracilo	→	Potencializan efecto anticoagulante	
	Tolbutamida	→	Potencializan efecto anticoagulante	
	Isoniazida	→	Potencializan efecto anticoagulante	Inhibición enzimática
	HACT y corticosteroides	→	Inhiben efecto anticoagulante	

Cuadro 6 (Continuación)

Medicamento prescrito	Interacción con	Possible efecto	Mecanismo o riesgo
	Barbitúricos	→ Inhiben efecto anticoagulante	Inducción enzimática
	Hidrato de cloral	→ Inhiben efecto anticoagulante	
	Haloperidol	→ Inhiben efecto anticoagulante	
	Meprobamato	→ Inhiben efecto anticoagulante	
	Anovulatorios	→ Inhiben efecto anticoagulante	
	Antiácidos	→ Inhiben efecto anticoagulante	
	Griseofulvina	→ Inhiben efecto anticoagulante	
Heparina	Cloropropamida	→ Potencialización	
	Difenilhidantoína	→ Potencialización	
	Tolbutamida	→ Potencialización	
	Penicilina	→ Disminuye efecto anticoagulante	
	Fenotiazinas	↔ Antagonismo	
	Sulfato de protamina	↔ Marcado antagonismo	

que potencializa la acción de estos fármacos. Aunque también aumenta los efectos de los anticoagulantes bucales, de ciertos inmunosupresores y la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas, dichas interacciones son consideradas como adversas por los riesgos que implican en el manejo de los enfermos.

El mecanismo de acción es común en todos los efectos antes mencionados. Se debe a que los salicilatos y el ácido salicílico, desplazan la penicilina y demás fármacos de su unión a la albúmina plasmática y pueden ser utilizados de inmediato, ejerciendo su actividad bactericida o cualquier otra de acuerdo con el medicamento sujeto a la interacción.

El peligro de un desplazamiento aumenta en relación con la proporción del medicamento que normalmente se adhiere a la albúmina. Tal es el caso de la intensa reacción hipoglucemiante al ser despla-

dos compuestos como la tolbutamida o bien hemorragípara al emplear anticoagulantes del tipo de la cumarina.

No sólo los fármacos pueden ser desalojados de la unión plasmática, sino también de las proteínas tisulares. Quizá uno de los efectos terapéuticos favorables de los salicilatos sea el desplazamiento de los corticosteroides endógenos de su unión proteica. Este mismo mecanismo ha sido sospechado en la mejoría de los enfermos con artritis reumatoide cuando padecen hepatitis con ictericia; la bilirrubina compete por los sitios de fijación con los precursores del cortisol.

Otros medicamentos pueden inhibir la acción terapéutica del ácido acetilsalicílico. Así, el fenobarbital al estimular su metabolismo y eliminación, disminuye sus efectos. Posiblemente el aumento de la actividad de las enzimas microsómicas del hígado, se deba a un incremento en la

Cuadro 7 Agentes psicoterapéuticos

Medicamento	Interacción con	Possible efecto	Mecanismo o riesgo		
1) <i>Antidepresivos</i>					
a) Inhibidores de la MAO	Narcóticos	→	Potencializan	Inhibición enzimática microsomal	
	Fenotiazinas	→	Potencializan	Inhibición enzimática microsomal	
	Barbitúricos	→	Potencializan	Inhibición enzimática microsomal	
	Simpaticomiméticos	→	Potencializan	Inhibición enzimática	
	Anoréxicos	→	Potencializan	Inhibición enzimática	
	Imipramina y deriv.	→	Potencializan	Inhibición enzimática	
	Tiramina (alimentos)	→	Potencializan	Inhibición enzimática	
	Antihipertensivos	→	Potencialización	Efecto aditivo	
	Tiazidas	→	Potencialización	Gangliopléjico	
	Anestésicos	→	Potencialización	?	
	Anticolinérgicos	→	Potencialización		
	Sulfonilureas	→	Potencialización		
	Antihistamínicos	→	Potencialización		
	Insulina	→	Potencialización		
	Antiparkinsonianos	→	Potencialización		
Anfetaminas	→	Potencialización			
Alcohol	→	Inhiben efecto antidepresivo	?		
	Reserpina	↔	Antagónico		
b) Tricíclicos (imipramina)	Inhibidores de MAO	↔	Potencialización	Inhibición enzimática	
	Tranquilizantes	→	Potencialización		
	Reserpina	↔	Antagonismo		
	Guanetidina	↔	Antagonismo		
2) <i>Tranquilizantes</i>					
a) Fenotiazinas	Tiazidas	→	Potencialización efecto tranquilizante	Choque	
	Inhibidores de MAO	→	Potencialización	Efecto aditivo	
	Anticolinérgicos	→	Potencialización		
	Antihistamínicos	→	Potencialización		
	Antihipertensivos	→	Potencialización		
	Depresores de S.N.C.	→	Potencialización		
	Morfina	→	Potencialización		
	Alcohol	→	Potencialización		
	b) Diazepam	Inhibidores de MAO	→	Aumenta sedación	
		Fenotiazinas	→	Efecto aditivo	
c) Oxizepam	Antidepresores	→	Efecto aditivo		
d) Clordiazepóxido	Alcohol	→	Efecto aditivo		
	Barbitúricos	→	Efecto aditivo		
3) <i>Sedantes</i> (Fenobarbital, hidrato de cloral, glutetimida)					
	Inhibidores de MAO	→	Potencialización sedante		
	Sulfonilureas	→	Potencialización sedante		
	Alcohol	→	Potencialización sedante		
	Analgésicos	↔	Antagónicos		
	Anticoagulantes	↔	Antagónicos		
	Antihistamínicos	↔	Antagónicos		
	Antiinflamatorios (esteroides)	↔	Antagónicos		
	Difenilhidantoína	↔	Antagónicos		
	Griseofulvina	↔	Antagónicos		
	Relajantes musculares	↔	Antagónicos		

Cuadro 8 Sistema locomotor

Medicamento	Interacción con	Medicamento	Mecanismo
1) <i>Analgésicos o antiinflamatorios</i>			
Salicilatos y ácido acetil-salicílico	Potencializa →	Penicilina Sulfonamidas Metotrexate Anticoagulantes bucales Sulfonilureas Corticosteroides endógenos PAS	Desplazamiento de receptores secundarios
	Antagoniza →	Probenecid	Aumento de ácido úrico sérico
	Inhibido por ←	Fenobarbital Alcalinizadores urinarios	Inducción enzimática, aumenta excreción
	Aumentado por ←	Acidificadores urinarios	— Excreción
	Aumenta toxicidad →	Aminopterina	Pancitopenia
Fenilbutazona	Potencializa →	Penicilina Sulfonilureas Corticoides endógenos Anticoagulantes bucales	Desplazamiento de sitios de almacenamiento
	Disminuye actividad →	Andrógenos Desoxicorticoesterona Estrógenos Progestágenos Aminopirina	Inducción enzimática Aumenta metabolismo
Oxifenilbutazona	Inhibida ←	Insecticidas clorinados	Inducción enzimática
	Aumentada ←	Metandrostenolona	Inhibición enzimática
Indometacina	Potencializa ? →	Anticoagulantes	Desplazamiento de sitios de unión
Corticosteroides	Inhibición ←	Antihistamínicos Barbitúricos Difenilhidantoína (endógeno) Colinérgicos Nicotina (endógeno) Anticolinérgicos	Inducción enzimática
			Aumenta presión ocular
Feniramidol	Potencializa →	Anticoagulantes Sulfonilureas Difenilhidantoína	Inhibición enzimática
Propoxifeno	Estimulación →	Anfetaminas Orfenadrina	Estimulación sistema nervioso
Morfina	Potencializa →	Inhibidores de MAO Fenotiazinas Sedantes	Libera noradrenalina efecto aditivo

Cuadro 8 Sistema locomotor (Continuación)

Medicamento	Interacción con	Medicamento	Mecanismo
2) <i>Relajantes musculares</i>			
Meprobamatos	← Aumento	Inhibidores de MAO	Inducción enzimática
Zoxazolamina	← Inhibición	Barbitúricos	Inducción enzimática
Curare	← Aumento	Inhibidores de MAO Tiazidas Neomicina Estreptomicina	Hipopotasemia
3) <i>Antigotosos</i>			
Probenecid	→ Potencializa	Penicilina	Interferencia en excreción
	← Inhibición	Acido acetilsalicílico	Nivel sérico ácido úrico
Alopurinol	→ Potencializa	Mercaptopurina	Inhibición enzimática

síntesis enzimática. Esta interacción es compartida por muchos analgésicos, hipnóticos, tranquilizantes, antihistamínicos y antidiabéticos.

*Oxi y fenilbutazona.* Se pueden apreciar efectos semejantes a los del ácido acetilsalicílico. Efectivamente, potencializan prácticamente a los mismos medicamentos y lo hacen por el mismo mecanismo. Quizá su poder de intensificar los efectos de los anticoagulantes sea más marcado y constante.

La fenilbutazona disminuye la acción de gran número de esteroides, entre ellos los andrógenos, estrógenos y progestágenos. Es de gran interés el señalar que al desplazar la corticosterona del transcortin, adquiere propiedades antiinflamatorias importantes, quizá al aumentar los corticoides farmacológicamente activos.

*Indometacina.* No se han estudiado sus interacciones tan profundamente como las de los fármacos anteriores, aunque en muchos aspectos es semejante; ya que su

principal interacción es a través del desplazamiento de otros medicamentos de sus sitios de fijación.

*Corticosteroides.* Es sorprendente cómo estos compuestos a pesar de sus múltiples efectos fisiofarmacológicos, sólo se les conocen escasas interacciones adversas. En cambio, sí son inhibidos en su acción por una serie de sustancias como los barbitúricos, antihistamínicos, etc.; resulta por ello absurdo el instituir terapéuticas conjuntas a base de la combinación de dichos medicamentos. La inhibición del cortisol endógeno por parte de la difenilhidantoína se presta a especulaciones sobre la aparición de cuadros seudolúpicos con su uso. Así mismo, la nicotina tiene efecto semejante y sería de interés saber si dicha acción no juega un papel en los fenómenos secundarios del tabaquismo.

#### *Agentes antiinfecciosos*

En el cuadro 9 aparece una lista de los agentes antiinfecciosos.

Cuadro 9 Agentes antiinfecciosos

Medicamento	Interacción con	Resultado	Mecanismo
<i>Penicilina</i>	Tetraciclina Cloranfenicol Eritromicina Oleandomicina Neomicina	Disminuyen actividad de la penicilina	Interferencia del crecimiento bacteriano
	Aspirina® Fenilbutazona Probenecid P.A.B.A. Sulfamidas	Aumentan efectividad de penicilina	Desplazamiento del sitio de unión
	Antiácidos	Disminuyen efectividad	
	Estreptomina Kanamicina	Aumentan efectividad	
	<i>Penicilina G benzilica</i>	Metecilina Cloxacilina Nafcilina	Potencializan penicilina
<i>Ampicilina</i>	Leucocitos Enzimas	Eosinofilia } Leucopenia } aumentan	
<i>Cloranfenicol</i>	Riboflavina Vitamina B <sub>12</sub> Fenilalanina	Disminuyen efectos tóxicos	
<i>Eritromicina</i>	Medio ácido	Disminuye efectividad	
<i>Novobiocina</i>	Tetraciclina	Disminuye efectividad	Inhibición física
<i>Cefalosporinas</i>	Kanamicina		Efecto sinérgico sobre <i>E. coli</i>
<i>Neomicina</i> <i>Kanamicina</i> <i>Estreptomina</i>	Anestésicos Relajantes Procainamida Quinidina	Apnea, debilidad muscular	Bloqueo neuromuscular
<i>Tetraciclina</i>	Catecolaminas (urinas)	Interfiere prueba	
	Antiácidos (leche)	Disminuye concentración	Interfiere absorción
	Acido cítrico Vitamina K	Más concentración Menos actividad vitamínica	Más absorción Altera flora intestinal
<i>Sulfamidas</i>	Hipoglucemiantes	Potencializa	Desplazamiento
	Bilirrubina	<i>Kernicterus</i>	Desplazamiento
	Penicilina	Potencializa	Desplazamiento
	Alcohol	Aumenta efecto tóxico	Desplazamiento
	Acidificación orina	Más efecto	pH dependiente
	Alcalinización orina Anestésicos locales	Menor efecto Menor efecto	pH dependiente Interfiere

Cuadro 10 Antineoplásicos o inmunosupresores

Medicamento	Reacción con	Produce	Mecanismo
Metotrexate	P.A.B.A., salicilatos, sulfonamidas, barbitúricos, tranquilizantes	Toxicidad	Desplazamiento del sitio de unión
	Transaminasa	Falsas positivas	
Mercaptopurinas	Alopurinol Acido úrico y bilirrubina	Potencializa Falsas positivas	Bloqueo metabólico
Ciclofosfamida	Insecticidas (Clordano)	Toxicidad	Inducción enzimática
Todos los inmunosupresores	Entre ellos Vacunas Insulina	Potencialización mutua Varioloide Hipoglucemia	Efecto aditivo Inmunosupresor libera insulina

### *Antineoplásicos o inmunosupresores*

En el cuadro 10 aparece una lista de los principales antineoplásicos o inmunosupresores.

#### *Interacción con pruebas de laboratorio*

Por último, en el estudio de los tipos de interacciones, cabe mencionar aquellas que influyen en las pruebas de laboratorio y son causa de errores o dudas en la interpretación de las mismas. En la lista que aparece en el cuadro 11 se hallan resumidos algunos datos al respecto. Es asombroso el saber que hay varios miles de medicamentos que modifican los resultados de diversas pruebas o estudios de constantes biológicas humanas.

### **Conclusiones y proyecto para controlar el problema de las interacciones**

Sin pretender haber discutido todo lo que comprende el tema, sí se han presentado aquí los aspectos más importantes, así como las bases para obtener conclusiones válidas y útiles para trazar los lineamientos generales de un programa encaminado

a conocer y controlar mejor el problema de las interacciones.

De lo señalado, podría concluirse que:

1. Las interacciones de medicamentos crean un problema frecuente y serio.
2. Dicho problema aumenta cada vez más y es factible predecir que en el futuro puede tener proporciones y alcances dramáticos.
3. La interacción de medicamentos se presenta en todas las áreas terapéuticas en patología humana.
4. La interacción existe aun en relación con sustancias o compuestos difíciles de evidenciar o sospechar: hormonas, materiales plásticos.
5. La interacción de medicamentos constituye una nueva responsabilidad médica de nuestros tiempos.

Resulta difícil proponer medidas preventivas o terapéuticas de las interacciones por medicamentos, cuando existen de por medio multitud de intereses que se oponen al reconocimiento de los efectos adversos y su información a los centros de estudio o investigación; sin embargo, en ciertos campos de acción se puede empe-

Cuadro 11 Interacción con pruebas de laboratorio

Prueba	Número de medicamentos que producen interacción	Ejemplos
I. Citología hemática		
a) Cuenta de leucocitos	134	Antibióticos, antiinflamatorios, etc.
b) Cuenta de eritrocitos y determinación de hemoglobina	53	Antibióticos, antiinflamatorios, etc.
c) Protrombina	56	Antibióticos, antiinflamatorios, etc.
d) Plaquetas	36	Antibióticos, antiinflamatorios, etc.
II. Química sanguínea		
a) Urea	45	Diuréticos, antibióticos, etc.
b) Glucosa	37	Esteroides, etc.
c) Colesterol	34	Extractos tiroideos
d) Creatinina	17	Kanamicina
e) Sodio	33	Anabólicos
f) Potasio	39	Nicotina, etc.
g) Cloruros	22	Fenilbutazona
h) Ácido úrico	50	Probenecid
i) Calcio	35	Tiazidas
j) Fósforo	12	
k) Nitrógeno no proteico	14	Antibióticos, sulfas
l) Proteínas	10	Salicilatos
m) Hierro	6	Cloranfenicol
n) Yodo proteico	55	Aceite de hígado de bacalao, cremas cutáneas
III. Pruebas hepáticas		
a) Bilirrubina	35	Indometacina
b) Fosfatasa alcalina	24	Sales de oro, alopurinol
c) Bromosulfaleína	32	Probenecid, tolbutamida
d) Floculación	20	
e) Transaminasas	42	Ampicilina, placebos
IV. Determinaciones enzimáticas u hormonales		
a) Amilasa	13	Demerol, <sup>®</sup> indometacina
b) Fosfatasa ácida	2	Andrógenos
c) Deshidrogenasa láctica	2	Clofibrato
d) Tiroxina	4	Anovulatorios
e) Triyodotironina	19	Fenilbutazona
V. Determinaciones y análisis de orina. Existen interacciones semejantes y tan frecuentes como en sangre		

zar de inmediato a desarrollar un programa. En el cuadro 12 se analizan algunas de las sugerencias que parecerían importantes. En el cuadro 13 se desglosa lo referente a la educación o divulgación de conocimientos básicos entre los médicos.

La mayor parte de los fármacos son bases o ácidos débiles; por este solo hecho se puede alterar fácilmente su absorción, sitio de fijación y excreción. Dos medicamentos muy ácidos se desplazan mutuamente de su sitio de fijación. Igual acón-

**Cuadro 12** Proyecto para el control del problema sobre interacciones de medicamentos

---

I. Educación y motivación	}	Clínicos Enfermeras Investigadores	
II. Actividades médicas individuales			
III. Medidas institucionales o de corporaciones	}	Hospitales Clínicas Industria farmacéutica Asociaciones médicas o paramédicas	
IV. Medidas de organismos de salud pública			
			Nacionales
			Internacionales
V. Formación de comités abocados al estudio y resolución del problema			

---

tece con las bases, con la salvedad de que una base no desplaza a un ácido. Todo fármaco ácido que no es metabolizado será excretado por el riñón y tendrá capacidad para competir con cualquier otro medicamento no metabolizado. Lo mismo sucede con las bases. Medicamentos que se metabolizan primariamente no deben de usarse juntos.

Entre los medicamentos que causan mayores interacciones se encuentran los inhibidores de la monoaminoxidasa, los antihistamínicos, antihipertensores y diuréticos.

Desgraciadamente está en boga el recurrir a productos con múltiples medicamentos, sobre todo para tratar enfermedades banales como catarros, gripe, etc. Por

**Cuadro 13** Aspectos más importantes de la educación y motivación sobre el problema

- 
1. Demostración de su importancia
  2. Divulgación de los conocimientos relativos a mecanismos de interacción y su prevención
  3. Llamada de atención sobre los medicamentos que ofrecen mayor riesgo
  4. Crear y avivar la responsabilidad médica
  5. Proponer medidas para el reconocimiento y estudio de las interacciones y su registro e información a las autoridades competentes
- 

**Cuadro 14** Medidas preventivas por parte del médico en la terapéutica clínica

- 
1. Recetar medicamentos por indicaciones específicas y sólo cuando se conozcan su posología y fisiología farmacológica
  2. No ensayar un nuevo compuesto en pacientes con terapéutica múltiple
  3. Conocer la patología del enfermo y su terapéutica anterior a la nueva prescripción
  4. Investigar experiencias terapéuticas pasadas personales y familiares, así como la patología de esta última
  5. Procurar abstenerse del empleo de compuestos con múltiples medicamentos. Razones:
    - a) Dificultad en identificar el medicamento responsable
    - b) Dificultad en lograr la posología adecuada para cada uno en relación con la patología, variable en cada enfermo y momento
    - c) Facilidad con que se presenten efectos de adición, sinergismo, etc.
    - d) Aumento de las posibilidades de interacción
  6. Vigilar cuidadosamente la evolución de un enfermo sometido a los efectos de varios medicamentos
- 

otra parte, el uso constante e indiscriminado de antidepresivos o tranquilizantes permite con gran facilidad la aparición de reacciones adversas. Es de recomendar a todo enfermo, que no use medicamentos sin prescripción médica y sólo por el tiempo señalado.

En los cuadros 14 y 15 se presentan respectivamente las actividades que el médico y los hospitales pueden desarrollar

**Cuadro 15** Medidas preventivas en hospitales y clínicas

- 
1. Responsabilizar al personal
  2. Emplear tarjetas especiales en cada enfermo sujeto a terapéutica múltiple y compleja
  3. Instalar permanentemente en lugares adecuados la información escrita sobre el tema
  4. Contar con médicos especializados abocados al control del problema
  5. Pedir o exigir que medicamentos con mayor riesgo a interacción lleven en su etiqueta algún aviso al respecto
-

para contribuir al mejor manejo de la terapéutica.

En la mayoría de los países ha sido el médico el que inicia las actividades para resolver problemas como el que aquí se trata. En el caso particular de las interacciones fueron asociaciones médicas las que se encargaron de su registro, y posteriormente organismos semidescentralizados las sustituyeron: en los Estados Unidos de América, la Administración de Alimentos y Medicamentos y en Inglaterra la de Seguridad de Medicamentos.

Como se afirmó anteriormente, es cierto que la existencia de una interacción de medicamentos no forzosamente tiene una manifestación clínica. Posiblemente, en muchos casos mecanismos homeostáticos importantes mantienen el equilibrio y solamente cuando las dosis de los medicamentos empleados o la interferencia sean muy grandes la interacción trasciende a la esfera de la patología reconocible por el médico. A pesar de esta situación, es

de presumir que en realidad las interacciones de medicamentos causen con mayor frecuencia trastornos no identificados como tales. A ello se suman por una parte la resistencia natural del médico a verse involucrado en responsabilidades indeseables o aún a veces injustificadas, y por otra el que la demostración e identificación de la interacción generalmente es difícil, debido a lo complejo del problema.

En el terreno especulativo, ¿cuántos de los accidentes, mortales o no, que se presentan en el curso de la anestesia quirúrgica o en el transoperatorio se deben a dichos problemas; o bien, qué tan a menudo las muertes súbitas y las llamadas reacciones de idiosincracia tienen la misma explicación? Todas estas dudas pueden tener aclaración si decididamente los médicos toman las medidas pertinentes en bien del enfermo, no ahorrando esfuerzo y trabajando con la generosidad esperada a su vocación médica.

Nadie podrá negar la íntima relación que existe entre la medicina y la farmacia, estas dos hermanas gemelas é inseparables, que se tocan en ciertos puntos hasta confundirse á tal grado, que podrían considerarse como una sola y única ciencia, la ciencia de curar.

La farmacia y la medicina caminan siempre inseparables, no puede avanzar una, sin llevarse consigo á la compañera; un nuevo descubrimiento de la una, es el adelanto de la otra; destruir á esta, sería concluir con aquella. En vista de esta íntima relación científica, era de esperar la buena armonía, desinterés y hermandad de los señores médicos y farmacéuticos, pero... no es así desgraciadamente; este último no ha merecido del primero, hablando de una manera general, las consideraciones del profesorado. No se crea que vengo inculcando á la facultad médica, expongo simplemente el hecho, y voy á procurar inquirir el porqué de este desvío. (Río de la Loza, M.: *De algunas dificultades en el despacho farmacéutico y de la necesidad de procurar el mejoramiento de esta facultad*. GAC. MÉD. MÉX. 24:321, 1889.)