

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM). INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

ADVERSE DRUG REACTIONS (ADR). DRUG INTERACTIONS

Alfonso Velasco Martín¹, María Velasco Sendra²

¹*Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.*

²*Técnico Superior de Laboratorio y de Radiodiagnóstico*

Correspondencia Doctor Alfonso Velasco Martín
Cátedra de Farmacología Facultad de Medicina Universidad de Valladolid
Avda. Ramón y Cajal Nº 7 47005 Valladolid
velasendra@gmail.com

Conferencia impartida el día 22 de marzo de 2018 por motivo del Ciclo de Conferencias *La Caixa*.

An Real Acad Med Cir Vall 2018; 55: 243-267

RESUMEN.

Se denomina *reacción adversa* según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cualquier respuesta perjudicial no buscada que aparece a las dosis habitualmente empleadas en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico; en consecuencia, no se consideran reacciones adversas medicamentosas las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento.

Se distinguen dos tipos fundamentales de reacciones adversas a medicamentos: las de *tipo cuantitativo o tipo A* de Augmented, que son frecuentes, no graves, relacionadas con la dosis y relativamente esperables o previsibles; las reacciones adversas *de tipo cualitativo o de tipo B* de Bizarre que son farmacológicamente distintas de las respuestas normales y dependen de una reactividad anormal del enfermo (idiosincrasia, hipersensibilidad), son relativamente poco frecuentes, en general no pueden predecirse ni evitarse, no guardan relación con la dosis y suelen ser mucho más graves que las de tipo A. Entre las reacciones de tipo B o cualitativo destaca la aplasia medular dosis independiente producida por el clo-ranfenicol con una incidencia de 1/30000.

En la detección de reacciones adversas se utilizan los siguientes métodos:

- Notificación voluntaria o tarjeta amarilla.
- Monitorización intensiva hospitalaria.
- Revisión de la literatura médica local.
- Análisis de estadísticas vitales.
- Ensayos clínicos.
- Estudios de casos y controles.

Palabras clave: Reacción adversa, alergia, idiosincrasia, efecto colateral, efecto secundario, interacción medicamentosa, farmacodependencia.

ABSTRACT.

According to the World Health Organization (WHO) *adverse reaction* called any not sought damaging response occurring at doses normally used in man for the treatment, prophylaxis or diagnosis; as a result, are not considered adverse drug reactions poisonings caused by voluntary or involuntary ingestion of excessive doses of a drug.

There are two fundamental types of adverse drug reactions: *quantitative type or A type* of Augmented, which are common, non-serious, related to the dose and relatively expected or predictable; reactions adverse *qualitative or type B* Bizarre which are pharmacologically distinct from normal responses and depend on an abnormal reactivity of the sick (idiosyncrasy, hypersensitivity), are relatively uncommon, in general they cannot be predicted or avoided, not related to the dose and tend to be much more severe than type A. Type B reactions or qualitative highlights the bone marrow aplasia independent dose produced by chloramphenicol with an incidence of 1/30000.

The following methods are used in the detection of adverse reactions:

- Voluntary reporting or yellow card.
- Hospital intensive monitoring.
- Review of the local medical literature.
- Analysis of vital statistics.
- Clinical trials.
- Case-control studies.

Key words: Adverse reaction, allergy, idiosyncrasy, side effect, side effect, drug interaction, drug dependence.

1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.

El problema de los efectos secundarios de los medicamentos no es nuevo. Ya en el año 42 a. de C. Publio Siro afirmaba que: “*Hay algunos remedios peores que la enfermedad*”. En 1887, la *British Medicán Association* nombró una comi-

sión encargada de estudiar las muertes súbitas inesperadas como consecuencia de la anestesia con cloroformo, y este tema dio origen a duras controversias en las revistas médicas inglesas entre 1880 y 1889. Al final de la Primera Guerra Mundial, y también en Gran Bretaña, se nombró otra comisión para estudiar los efectos del salvarsán y derivados sobre el hígado, ya que se habían descubierto muchos casos de necrosis agudas de hígado en enfermos tratados con estos compuestos. Posteriormente, en 1960, la opinión médica mundial se conmovió a causa de los efectos teratogénos de la talidomida, y el problema de las reacciones adversas de los medicamentos cobró un interés inusitado.

En los últimos años, el tema de las reacciones adversas de los medicamentos ha adquirido unas dimensiones considerables, debido a varias razones.

Cada vez van apareciendo medicamentos con una actividad farmacológica mayor y de más difícil manejo. Además, algunos de ellos poseen un índice terapéutico muy bajo, esto es, la dosis tóxica está muy cerca de la dosis eficaz.

El aumento del nivel de vida, la socialización de la medicina, las características de la vida moderna, con sus tensiones y frustraciones, y la creencia en los medicamentos "*milagrosos*", han hecho que haya aumentado de forma considerable el consumo de los medicamentos. En Suecia, en 1958, el número de prescripciones fue de unos 24 millones, con un coste total de unos 353 millones de coronas suecas, mientras que, en 1968, el número de prescripciones fue de unos 38 millones, por valor de unos 1101 millones de coronas. En Inglaterra y País de Gales, la tendencia es parecida; en 1958 se hicieron unos 203000 millones de prescripciones, con un coste total de unos 65500 millones de libras esterlinas, mientras que, en 1968, el número de prescripciones fue de unos 267000 millones, por un valor de unos 152000 millones de libras esterlinas (OMS, 1971). En España, en 1973, el coste neto de la prestación sanitaria de la Seguridad Social por el concepto de farmacia fue de 40917 millones de pesetas, siendo la población protegida de unos 27 millones de personas, mientras que dos años más tarde, en 1975, el gasto en farmacia ascendió a 61227 millones de pesetas, siendo entonces la población protegida de unos 30,5 millones de prestaciones, por lo que en dos años aumentó el gasto de medicamentos en un 50% mientras que la población protegida por la seguridad Social aumentó sólo en un 13%.

Otra causa importante que explica el aumento de reacciones adversas de los medicamentos es la automedicación. Cada vez es mayor el número de personas que se medican así mismas, en especial entre los enfermos crónicos, que llegan a convertirse en "*especialistas de su enfermedad*". El abuso de la automedicación se da con más frecuencia entre los asmáticos y enfermos con bronconeumopatías crónicas que se auto medican a base de corticosteroides, aminas, simpaticomiméticas, xantinas, y medicamentos yodados; entre los ulcerosos y dispépticos, que ingieren grandes cantidades de antiácidos; entre los obesos, a base de anorexíge-

nos y diuréticos; entre las personas con estreñimiento crónico, a base de laxantes, y, en general, por el empleo de analgésicos y tranquilizantes que llegan a rayar con toxicomanías.

Tampoco hay que infravalorar los tratamientos prescritos por personas no autorizadas, como la producción de hipervitaminosis A o D en niños tratados por sus padres con dosis “*masivas*” de estas vitaminas, e incluso la inyección de medicamentos por personas no profesionales que puedan provocar accidentes por errores de las técnicas de administración.

2. CONCEPTOS FUNDAMENTALES.

En un sentido más amplio, una reacción adversa de un medicamento es cualquier efecto indeseable producido por ese medicamento. Sin embargo, dentro de ese concepto se incluirían los efectos de las intoxicaciones intencionadas, y toxicomanías (Karch y Lasagna, 1975), que normalmente no se consideran efectos secundarios de los medicamentos. La organización Mundial de la Salud ha sugerido como definición de **reacción adversa de un medicamento** a “*cualquier respuesta perjudicial que no fuera buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento, profilaxis, o diagnóstico*”. En consecuencia, no se consideran como reacciones adversas medicamentosas las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento. Sin embargo, no se excluyen las reacciones debidas a una dosificación excesiva para un enfermo determinado cuando las dosis no se alejan mucho de los límites aconsejados.

A la hora de valorar los efectos indeseables de los medicamentos, es conveniente definir algunos términos (Borda et al., 1968):

Sobredosificación. Se trata de un efecto farmacológico característico, pero excesivo, producido por la administración de un medicamento a dosis superiores a las que normalmente se recomiendan. Puede ser absoluta o relativa: en la absoluta hay exceso de dosis; en la relativa la dosis es correcta, pero se administra a sujetos hipersensibles (hipotiroideos, recién nacidos, etc.).

Efecto colateral, o sea, aquel efecto producido con dosis habituales de medicamento, pero que no desea en un determinado momento, por ejemplo la somnolencia que se presenta con los antihistamínicos H-1 utilizados como antialérgicos, los trastornos de visión provocados por los anticolinérgicos en el tratamiento del úlcus gastroduodenal, los cuadros de despersonalización en ancianos que reciben antidepresivos tricíclicos clásicos o la ginecomastia inducida en adolescentes por neurolépticos.

Idiosincrasia. Se trata de una respuesta atípica de un enfermo a un medicamento, que habitualmente no se produce al administrarlo a la mayoría de las

personas y que reconoce unas bases genéticas. Por ejemplo las crisis hemolíticas que provocan las sulfamidas en personas deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Puede ser farmacocinética o farmacodinámica.

Hipersensibilidad. Se trata de una reacción que no se explica por las acciones farmacológicas de ese medicamento, que se debe a una reactividad alterada de ese enfermo, y que se considera que es de tipo inmunológico. Una de las características diferenciales de las reacciones por idiosincrasia de las debidas a hipersensibilidad es que éstas requieren que haya existido una exposición previa al medicamento.

Efecto secundario inevitable. Cuando el efecto farmacológico esencial, a las dosis habituales, es de mayor intensidad que el que normalmente se obtiene. Por ejemplo, la diarrea producida por la administración de un laxante.

Intolerancia. Se trata de un efecto farmacológico característico de cierto medicamento que se obtiene con una dosis muy pequeña, de tal forma que una dosis, por lo general correcta, produce una reacción extraordinariamente intensa. Por ejemplo, la hipoglucemia provocada por una dosis pequeña de antidiabético.

Efecto secundario. Se trata de un efecto farmacológico que es consecuencia indirecta de la acción principal del medicamento, y que no es debido a la sobredosificación, idiosincrasia, hipersensibilidad, efecto secundario inevitable ni intolerancia. Por ejemplo, la hipopotasemia provocada por los diuréticos.

Interacción medicamentosa. Se trata de una respuesta farmacológica no habitual, que no puede explicarse por la acción de un solo fármaco, y que se debe al efecto simultáneo de dos o más medicamentos. Por ejemplo, la arritmia debida a la administración simultánea de un digitálico y un diurético.

En términos generales se puede afirmar que las reacciones adversas de los medicamentos son de dos tipos: de tipo *cuantitativo* y de tipo *cualitativo*. Las primeras sólo se diferencian de las respuestas normales en cuanto a la intensidad, pero farmacológicamente son iguales, dependiendo de la dosis (sobredosificación) o de una susceptibilidad especial en la persona (intolerancia), y pueden predecirse y evitarse ajustando las dosis a las necesidades de un enfermo concreto. Las reacciones adversas de tipo cualitativo son farmacológicamente distintas de las respuestas normales y dependen de una reactividad especial del enfermo (por ejemplo, que se trate de una persona de raza negra portadora de hematies deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a la que se va a tratar con primaquina), o existan antecedentes de hipersensibilidad a ese grupo medicamentoso.

3. DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

La valoración del riesgo de padecer una reacción adversa a un medicamento es una tarea difícil. Por una parte, hay que tener en cuenta la incidencia basal de la reacción; por otra parte, el número de reacciones que realmente pueden atribuirse

al medicamento hay que ponerlo en relación con el consumo también real de ese medicamento.

En la detección de las reacciones adversas a medicamentos se utilizan los siguientes métodos:

- Revisión de la literatura médica local.
- Estadísticas vitales.
- Ensayos clínicos.
- Estudio de casos y controles.
- Monitorización intensiva hospitalaria.
- Notificación Voluntaria.

Tipos de Reacciones Adversas a Fármacos

A “Augmented”	B “Bizarre”	C	D
<ul style="list-style-type: none"> • Más frecuentes. • No suelen ser graves. • Relación con la dosis. • Respuesta normal “Esperable” o previsible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos frecuente. • Más graves. • Sin relación con la dosis. • No esperables. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos prolongados. • Nefropatía analgésica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Retardados. • Carcinogénesis, teratogénesis
<p>Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión postural por antidepresivos tricíclicos. - Somnolencia y confusión por benzodiazepinas. 	<p>Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aplasia medular (mecanismo inmunológico). - Hemólisis por déficit en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. 		

Existe una red internacional de farmacovigilancia auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la que participan en la actualidad más de treinta países, entre ellos España.

Todas las Comunidades Autónomas participan en el sistema español de farmacovigilancia mediante un programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. Este programa se basa en la motivación del médico prescriptor y la del paciente. Para establecer la fuerza causal con que una sospecha de reacción adversa puede ser atribuida a un fármaco determinado se utilizan diferentes algoritmos.

El adoptado por el sistema español de farmacovigilancia es el algoritmo de Karch-Lasagna (*ver Bibliografía*).

4. MECANISMOS GENERALES DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

En la etiopatogenia de las reacciones adversas debemos distinguir: las *reacciones adversas relacionadas con la dosis*, que por lo general son predecibles y evitables, que pueden deberse a modificaciones farmacocinéticas o a enfermedad hepática, renal o cardíaca, que influyen en la absorción, distribución, metabolismo, y eliminación de los fármacos y/o sensibilidad de los receptores, alteraciones hidroelectrolíticas, modificaciones de respuestas reflejas compensadora, etc.

Las *reacciones adversas no relacionadas con la dosis*, pueden deberse a los mecanismos inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad) o a los mecanismos idiosincrásicos farmacogenéticos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD O ALERGÍA.

Clásicamente se diferencian cuatro tipos.

- A. *Alergia a medicamentos tipo I (inmediato)*.** Esta forma de alergia comprende reacciones mediadas por IgE a picaduras de animales y medicamentos. Las reacciones son de tres clases: urticaria, anafilaxia y angioedema. Las moléculas medicamentosas pequeñas pueden actuar como haptenos cuando se unen a proteínas transportadoras iniciando la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos IgE. Éstos se unen a células cebadas tisulares y basófilos sanguíneos, que resultan de este modo sensibilizados. En una posterior el medicamento antigénico se une a anticuerpos, desencadenando la liberación de mediadores a respuestas vasculares y la lesión tisular, como histamina, cininas, prostaglandinas y leucotrienos. Los fármacos que comúnmente causan reacciones alérgicas tipo I son las penicilinas y las sulfonamidas.
- B. *Alergia a medicamentos tipo II*.** En ella intervienen anticuerpos de la clase IgG o IgM, que se unen a los eritrocitos circulantes. En la reexposición al antígeno hay lisis celular dependiente de complemento. Las reacciones alérgicas de tipo II incluyen síndromes autoinmunitarios, como agranulocitosis (por varios medicamentos) y lupus eritematoso sistémico (por exposición a hidralazina o procainamida).
- C. *Alergia a medicamentos de tipo III*.** Este tipo complejo de reacción comprende anticuerpos IgM o IgG fijadores del complemento y tal vez anticuerpos IgE. Son ejemplos la enfermedad del suero inducida por fármacos y la vasculitis; además, el síndrome de Stevens-Johnson puede producirse por medicamentos de tipo III.
- D. *Alergia a medicamentos tipo IV*.** Ésta es una reacción mediada por células y puede producirse por aplicación tópica de medicamentos, como la dermatitis por contacto.

REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR MECANISMOS FARMACOGENÉTICOS.

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos. Esta respuesta anormal no relacionada con la dosis puede afectar a la farmacocinética y a la farmacodinamia de los medicamentos debido a polimorfismo genético. Son ejemplos de alteraciones en el metabolismo de los fármacos de origen genético, la acatalasia, la N-acetilación de algunos fármacos (isoniacida, sulfonamidas, hidralacina, fenelcina, procainamida, etc), la sensibilidad al suxametonio, la hidroxilación aromática y alicíclica (fenitoína, debrisoquina, etc), la metahemoglobinemia idiopática (fenacetina), anemia hemolítica por déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (8-aminoquinolinas, sulfonamidas, etc). Destacan las siguientes variaciones en la respuesta a fármacos debidas a polimorfismo genético: elevación de presión intraocular inducida por esteroides, resistencia a la warfarina, hipertermia maligna con rigidez muscular, etc.

REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR LA FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES.

Gran número de sustancias ejercen sus efectos adversos por formación de radicales libres.

Los radicales libres, en general, son compuestos que poseen un electrón libre que les dota de una gran capacidad reactiva. Esto supone que ataquen y degraden todos los componentes del organismo, desde los más simples, carbohidratos, lípidos, y aminoácidos, proteínas sencillas, hasta los más complejos, como el ADN de los núcleos y las macromoléculas del tejido conjuntivo.

Los radicales libres de Oxígeno, que son los que nos vamos a referir, son el superóxido y, sobre todo, el hidróxilo (OH) que es más activo.

En la reacción de Fenton reacciona el peróxido de hidrógeno con el hierro divalente o hierro ferroso y se forma hierro férrico o trivalente y dos grupos hidróxilo.

En la reacción de Haber-Weiss reacciona el anión superóxido con el peróxido de hidrógeno y se generan dos grupos OH y oxígeno molecular.

La reacción Harber-Weiss discurre espontáneamente, pero con más velocidad en presencia de hierro que actúa como un potente agente catalítico.

De la consideración de que al consumir oxígeno surgen anión superóxido y peróxido de hidrógeno y del examen de estas reacciones se desprenden dos nociones de gran interés:

1. Los radicales libres *son un producto colateral de la utilización del oxígeno*. Inmediatamente y el hidróxilo como derivado que es del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno.
2. El hierro, y en menor medida otros metales pesados, *desempeña un papel importante en la génesis del hidróxilo.*, por cuanto interviene directamente en la reacción de Fenton e indirectamente, como agente catalítico, en la de Haber-Weiss.

El hierro activo, a este respecto, es el *libre* o, en todo caso, el que está unido a quelantes de pequeño tamaño, pero no el que se ha fijado a las proteínas transportadoras o de depósito, es decir, a la transferrina, lactoferrina, ferritina, hemosiderina. Por tanto, el hierro peligroso en cuanto a generar radicales libres de Oxígeno es el llamado “*pool móvil*” intracelular, ligado a quelantes de pequeño tamaño-citrato, ADP, ATP-, y el que es liberado en condiciones patológicas, por ejemplo, de la transferrina en focos inflamatorios hipóxicos en los que el pH es inferior a 6, y de la ferritina por la acción del peróxido de hidrógeno y del radical superóxido. También puede actuar el hierro de la Hemoglobina, pero no dentro de los hematíes, que disponen de un notable potencial antioxidante-y de agentes antirradicales-, sino tras de su lisis; el peróxido de hidrógeno también es capaz de liberar hierro de la Hemoglobina.

Naturalmente que el organismo dispone de mecanismos defensivos contra los radicales libres de Oxígeno. Los más importantes son los siguientes:

- En el interior de las células las enzimas superóxido-dismutasa, peroxidasa y catalasa, que inactivan el radical superóxido y al peróxido de hidrógeno.
- Fuera de las células protegen las proteínas cuya función específica es fijar hierro, es decir, la transferrina y la lactoferrina y otras, como la albúmina que, aunque no sé su misión principal, también puede fijarlo.

Asimismo son protectoras las haptoglobinas, por captar la Hb que eventualmente, acceden al espacio extracelular, y los agentes antioxidantes, por ejemplo, la vitamina E. Otra proteína plasmática interesante, a este respecto, es la ceruloplasmina, que además de reaccionar con el superóxido por ejercer actividad superóxido-dismutasa, transforma al hierro divalente en hierro trivalente capaz de fijarse a las proteínas, sin generar, como en la reacción de Fenton, grupos hidróxilos.

Esto en cuanto a la protección natural, pues la artificial puede llevarse a cabo, además de con los productos que ejercen la natural, de diversas formas: con antioxidantes como la vitamina E; con dimetil-sulfóxido y dimetil-tiourea, que son inactivadores del hidróxilo; con quelantes de hierro, por ejemplo, des-

ferrioxamina y otros como la fenantrolina que, por su menor tamaño, pueden penetrar en las células; con alopurinol, etc.

5. PRINCIPALES MANIFESTACIONES TÓXICAS INDUCIDAS POR XENOBIÓTICOS O FARMACOS.

Entre las principales manifestaciones tóxicas inducidas por los medicamentos destacan las siguientes:

Hipersensibilidad y alergia.

- Shock anafiláctico con hipotensión disnea y pérdida de conciencia (Bencilpenicilina, sulfonamidas, etc).
- Reacciones cutáneas, que van desde el “rash” ligero hasta la gravísima dermatitis exfoliativa, pasando por urticaria, eczema, dermatitis de contacto por cosméticos, pomadas de antibióticos, etc.
- Reacciones de aparato respiratorio, rinitis, asma.
- Reacciones vasculares, edema angioneurótico, arteritis por degeneración de la túnica media.
- Fiebre.
- Reacciones hematológicas: leucocitosis, eosinofilia, adenopatías.
- Entre otras manifestaciones destacan; artralgia, depresión de la médula ósea, necrosis hepática, ictericia obstructiva, fotosensibilización, degeneración de los túbulos renales, fotosensibilización (tetraciclinas, fenotiacinas, sulfonamidas, ácido nalidíxico, etc).

Alteraciones de piel y mucosas.

- Dermatitis exfoliativa (oro, sulfonamidas, vacunas).
- Alopecia (antineoplásicos, heparina).
- Hipertrichosis (andrógenos, minoxidilo).
- Síndromes de Stevens-Johnson y Lyell con afectación de piel y mucosas (sulfonamidas, salicilatos, barbitúricos, etc.).
- Cianosis (Sulfonamidas)
- Corrosión (Queratolíticos).
- Lupus eritematoso disseminado y periarteritis nodosa (hidralacina, gri-seofulvina, sulfonamidas, etc).

Trastornos digestivos.

Entre los que destacan: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, ulcus gastroduodenal (corticoides, salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos, etc), perforación yeyunal (sales de potasio), gastritis, melenas, esteatorrea (neomicina, orlistat, etc), síndrome de malabsorción intestinal (aceite de parafina). Etc.

Discrasias sanguíneas.

- Hipercoagulabilidad y Trombosis (anticonceptivos orales, glucocorticoides, etc).
- Hemorragias por hipotrombinemia (dextranos, ácido paraaminosalicílico, salicilatos, dicumarinas).
- Eosinofilia (digitálicos).
- Agranulocitosis (sulfonas, antitiroideos, piramidón).
- Anemia aplásica (oro, cloranfenicol, fenilbutazona, benceno, etc).
- Crisis de porfiria (barbitúricos, griseofulvina, plomo).
- Anemia hemolítica (sulfonamidas, antipalúdicos, etc.)
- Trombocitopenia (heparinas)
- Anemia megaloblástica (difenhidantoína, trimetoprim, fenobarbital, etc)
- Metahemoglobinemia (sulfonamidas, fenacetina, nitrosos, etc)
- Anemia hemolítica por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, esencial para el ciclo de pentosas, fuente de NADPH-2 y glutatión reducido (sulfonamidas, antipalúdicos, nitrofuranos, etc.)

Hepatotoxicidad.

Destacan los siguientes trastornos: necrosis del hepatocito (arsénico, anestésicos halogenados, atofán, inhibidores de monoamino-oxidasa hidrazínicos, etc), colestasis intrahepática (fenotiazinas, oleandomicina y otros macrólidos, metiltestosterona, etc.), coma hepático (diuréticos tiacídicos), hepatitis crónica activa (oxifenisatina, alfa metildopa, nitrofurantoína, dantroleno, etc.), hiperbilirrubinemia y kernicterus (sulfonamidas, vitamina K), esteatosis (tetraciclinas), etc.

Nefrotoxicidad.

Destacan los siguientes trastornos: oliguria, albuminuria, cilindruria, glomerulonefritis, anuria, cristalurias (PAS, sulfonamidas), degeneración tubular (sulfonamidas, aminoglicósidos), nefritis intersticial (fenacetina), nefropatías alérgicas (fenilbutazona).

Trastrornos del aparato respiratorio.

- Broncoespasmo (beta adrenolíticos, colinomiméticos, morfina, d-tubocurarina, histamina, etc).
- Depresión del centro respiratorio (morfina, hipnóticos, anestésicos generales, neurolépticos, etc.).
- Irritación de la mucosa bronquial (expectorantes).
- Fibrosis pulmonar, Busulfán, metisergida, hidralacina, nitrofuranos, procainamida, etc)

Trastornos cardiovasculares.

- Fibrilación ventricular (cardiotónicos).
- Hipertensión (estrógenos, glucocorticoides, aminas simpaticomiméticas, etc).
- Hipotensión ortostática (gangliopléjicos).
- Colapso.
- Arritmias (psicofármacos, quinidina, antiarrítmicos, cocaína, simpaticomiméticos, digitálicos, etc.).
- Insuficiencia cardíaca (beta adrenolíticos).
- Miocarditis tóxica (emetina)

Balance hidroelectrolítico y metabolismo

- Deshidratación (purgantes, diuréticos).
- Hipokaliemia (cardiotónicos, saluréticos, mercuriales, glucocorticoides, carbenoxolona, etc).
- Hiperkaliemia (triamterene, espironalactonas, captopril, losartán, etc).
- Retención de sodio (corticoides, pirazonas, carbenoxolona, etc).
- Hipercalcemia (vitamina D).
- Hiperuricemia (tiazidas, morfazinamida, diazóxido).
- Osteoporosis (corticoides, heparina, hidantoína, etc).
- Alteraciones del equilibrio ácido-base: acidosis metabólica (cloruro amónico, diamox), alcalosis metabólica (diuréticos mercuriales), alcalosis gaseosa (salicilatos).

Sistema endocrino.

- Hipoglucemia (insulina, sulfonilureas, beta adrenolíticos).
- Hiperoglucemia (glucocorticoides y tiazidas, diazóxido).
- Atrofia suprarrenal (glucocorticoides).
- Alteraciones sexuales (andrógenos, estrógenos, gestágenos).
- Impotencia (guanetidina, α -bloqueantes, inhibidores de monoamino-oxidasa).
- Hipotiroidismo (sulfonamidas, PAS, fenilbutazona, derivados de la tiourea y del tiouracilo, iodo radiactivo, etc).
- Amenorrea, galactorrea (sulpiride, clorpromazina, reserpina).
- Sistema nervioso, conducta y órganos de los sentidos.
- Estimulación y convulsiones (isoniazida, anfetaminas, cocaína, metilxantinas, etc).
- Depresión, somnolencia, y coma (sedantes centrales).
- Polineuritis (isoniazida).
- Parkinsonismo (reserpina, fenotiazinas).

- Neuritis óptica (etambutol, disulfiram, etc).
- Alteraciones oculares (4-aminoquinolinas que producen degeneración retiniana), la atropina, escopolamina, benacticina glucocorticoides e imipramina producen hipertensión ocular, el dimetilsulfóxido, los glucocorticoides, la penicilamina y el triparanol producen cataratas, los glucósidos cardiacos alteran la visión de los colores, las sulfonamidas y la acetazolamida producen miopía transitoria, etc.
- Trastorno del nervio estato acústico con vértigos y sordera (estreptomina, neomicina, kanamicina, cloroquina).
- Alucinaciones y psicosis tóxica (cloranfenicol, anfetaminas, cicloserina, atropina, etanol, etc.).
- Incoordinación motora y alteración de los reflejos (meprobamato, benzodiazepinas)
- Ansiedad y aumento de la agresividad (cicloserina, anfetamina, levodopa, etc)
- Alteraciones de la memoria, atención y aprendizaje (ansiolíticos)
- Reacciones paranoides (anfetamina)
- Depresión con tendencia al suicidio (reserpina)
- Psicosis tóxica con reacción exógena de Bonhöffer (glucósidos cardiacos, cloranfenicol).
- Alucinaciones (atropina, escopolamina, alucinógenos o psicodislépticos, etc.
- Habituaación y toxicomanía (etanol, opiáceos, opioides, hipnóticos, cocaína, anfeyamina, nicotina, cannabis, etc)

Trastornos locales.

Entre los que destacan: necrosis muscular (cloruro de calcio, tetraciclinas), tromboflebitis (mostazas nitrogenadas), espasmos arteriales (pentotal sódico), meningismo químico (penicilina intrarraquídea), etc.

Reacción de Herxheimer.

Ocurre con fármacos de acción antiinfecciosa, que llegan a provocar una lisis brutal del agente infeccioso, con liberación masiva de endotoxinas; por ejemplo, la penicilina en el tratamiento de la sífilis, el cloranfenicol en el tratamiento de la fiebre tifoidea, las sulfonas en la lepra y el hetrazán en el tratamiento de la filariasis.

Trastornos de superinfección.

Los antibióticos (tetraciclinas) de amplio espectro, escasa absorción oral y eliminación biliar, afectan a la flora saprófita normal, se rompe su equilibrio y

dos gérmenes no sensibles a la acción de estos antibióticos (estafilococo dorado y candida albicans), proliferan, provocando especialmente el primero una enteritis supertóxica mortal. La pérdida de la flora intestinal normal conduce a cuadros de avitaminosis con carencia de vitamina K, complejo B, ácido pantoténico, etc. Recientemente se ha descrito proliferación de *Clostridium difficile* y aparición de colitis pseudomembranosa tras la administración de lincosánidos y de beta lactámicos de amplio espectro- La colitis pseudomembranosa se trata con vancomicina oral, metronidazol oral o intravenoso, fidaxomicina oral o rifaximina oral.

Depresión de la defensa inmunitaria.

Este fenómeno es provocado por los glucocorticoides, antineoplásicos e inmunosupresores.

Efectos teratogénicos y alteraciones cromosómicas.

Existe un gran número de fármacos que producen malformaciones fetales tales como: antibióticos orales, hormonas sexuales, antitiroideo, antineoplásicas, hipnóticas, antipalúdicos, psicofármacos (imipramina, antiinfecciosos trimetoprim, estreptomina). Los fármacos antineoplásicos y algunos alucinógenos (LSD-25) producen alteraciones cromosómicas. Algunos fármacos tienen efectos cancerígenos, como algunos antineoplásicos.

A raíz de la catástrofe provocada por la Talidomida en 1961 -1962, hoy es preceptivo el estudio de los fármacos sobre el feto. La presentación de efectos teratogénicos varía según el *terreno*, que puede ser: a) materno; por ejemplo, es más frecuente la aparición de malformaciones si la embarazada tiene menos de dieciséis años o más de treinta y cinco; b) fetal, existencia o no de las deficiencias enzimáticas de origen genético; c) del estado de la placenta y de la edad de la misma, ya que al envejecer aumenta la superficie y disminuye su espesor. La cronología fetal es también otro factor importante; los agentes teratogénicos pueden actuar: a) antes de la fecundación, lesionando el óvulo o el espermatozoide (antineoplásicos, radiaciones, etcétera); b) en el estado de segmentación desde el momento de la fecundación hasta el día 17 de la gestación; c) en el período de embriogénesis u organogénesis del día 18 al 55 que el periodo de sensibilidad máxima a los fármacos; d) crecimiento y desarrollo o fase fetal a partir del día 56 de la gestación en que maduran el Sistema Nervioso Central y el Sistema endocrino y algunos fármacos pueden producir alteraciones endocrinas importantes .

Los principales fármacos teratogénicos se clasifican en dos grandes grupos: a) teratogénicos mayores cuyo uso está prohibido salvo caso de extrema necesidad entre los que destacan: las tetraciclinas, antineoplásicos, andrógenos, estrógenos, gestágenos, isótopos radiactivos, antitiroideos, talidomida, anticoagulantes dicumarínicos, hipoglucemiantes orales, retinoides, clomifeno, disulfiram que pueden

producir graves malformaciones fetales: alteración del crecimiento, focomelia, anomalías craneofaciales, virilización de fetos femeninos, pseudohermafroditismo, adenocarcinoma de vagina, hipotiroidismo, retraso mental, sordera, anomalías oculares, etc. y b) teratógenos menores como etanol (síndrome alcohólico fetal), antiepilépticos, glucocorticoides, antihipertensivos, anestésicos generales, antimaniacos, ansiolíticos, antipalúdicos, insulina, salicilatos, diuréticos, etc.

Recientemente la *Food and Drug Administration* Norteamericana (FDA) ha propuesto una nueva clasificación de las sustancias teratógenas que se ha impuesto a nivel internacional, clasifica a los fármacos teratógenos en categorías A, B, C, D y X de menos a más teratogenicidad.

Categoría A.- Estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, "Medicamento se consideran seguros".

Categoría B.- En animales no han demostrado riesgo de malformaciones, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes.

Categoría C.- En animales han demostrado originar malformaciones, pero estudios controlados en gestantes, no han detectado casos, o bien, no se dispone de estudios en animales ni en mujeres.

Categoría D.- En animales han demostrado originar malformaciones, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes, o bien, existen evidencias de riesgo fetal

En mujeres gestantes, pero el beneficio potencial puede superar al riesgo esperado por ejemplo el empleo de antiepilépticos, antiasmáticos, antidiabéticos o antitiroideos durante el embarazo.

Categoría X.- Estudios en animales y en mujeres gestantes han demostrado efectos teratógenos y el riesgo potencial supera su posible beneficio, se trata de los fármacos que he denominado teratógenos mayores en un apartado anterior.

Durante el parto conviene vigilar la administración de narcóticos, que deprimen la respiración fetal, y de anticoagulantes de tipo dicumarínico, que atraviesan la placenta y pueden provocar graves hemorragias en el recién nacido. Los anestésicos generales y los hipnoanalgésicos administrados durante el parto pueden deprimir el centro respiratorio del feto.

Los fármacos antineoplásicos (Procarbazina, o Natulán, mostazas nitrogenadas, etcétera) provocan alteraciones cromosómicas (fragmentación cromosómica o ruptura de cromátides). El alucinógeno LSD-25 también provoca trastornos cromosómicos, aunque en estos momentos estos hallazgos son muy cuestionados.

Es interesante destacar los efectos cancerígenos de algunos fármacos (alquilizantes, antimetabólicos, etcétera) y mutagénicos (alquilizantes, hidantoínas, metronidazol, etc).

6. FARMACODEPENDENCIA.

Conceptos y definiciones.

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en 1969 ha remplazado el término de toxicomanía por el de Farmacodependencia, que se define como: “El estado psíquico o a veces también físico resultante de la interacción entre un organismo vivo y un medicamento, que se caracteriza por unas modificaciones del comportamiento de un modo continuo o periódico a fin de obtener sus efectos psíquicos y a veces para evitar el mal de la privación. Este estado puede ir acompañado o no de tolerancia. Un mismo sujeto puede ser dependiente de varios medicamentos”.

Esta definición es puramente descriptiva, pero tiene el indudable mérito de haber sustituido por un término científico el término peyorativo de toxicomanía. Para que la definición sea más precisa resulta esencial determinar de qué tipo de fármaco depende el sujeto, y así se habla de dependencia morfínica, anfetamínica, barbitúrica, etc.

El concepto general de “tolerancia” se caracteriza por una disminución gradual del efecto de un fármaco que obliga a incrementar la dosis para obtener el efecto inicial. Se distinguen dos tipos de tolerancia:” la farmacocinética o de disposición” y la “farmacodinámica o funcional”. La tolerancia farmacodinámica implica una reducción en la capacidad de respuesta al fármaco por parte del organismo. Esta disminución de la respuesta puede deberse a cambios receptoriales cuantitativos y cualitativos. La tolerancia farmacodinámica es muy intensa, puede servir de ejemplo el caso de la morfina. La dosis terapéutica de la morfina para un sujeto normal es de 10 miligramos, la dosis mortal para una persona normal es de 100 miligramos, o sea diez veces más, un adicto a la morfina se puede administrar intravenosamente hasta 4,5 gramos de morfina, o sea, 450 veces la dosis terapéutica y 45 veces la dosis mortal, sin que aparentemente le pasa nada. Tomás de Quincey en sus “*Confesiones de un comedor de opio inglés*” (Colección Austral número 1169, Buenos Aires 1954) puntualiza las cantidades de opio oficial contiene un 10% de morfina, o sea que llegó a tomar 5 gramos diarios de morfina. La “tolerancia cruzada” se desarrolla cuando un individuo que presenta tolerancia a un fármaco, se hace tolerante a los efectos de otros fármacos cuya acción es semejante; esto explica que pueda aliviarse el síndrome de privación del alcohólico por medio de barbitúricos o benzodiacepinas y viceversa, igualmente se aplica metadona o 1 alfa acetilmetadol a los heroínómanos y morfínómanos en una cura de desintoxicación. Los métodos terapéuticos de curación de la drogodependencia por sustitución se basan en la tolerancia cruzada. La “*tolerancia inversa*” es la propiedad que tienen ciertos fármacos de producir efectos psicológicos a dosis cada vez más bajas, se presenta con el delta 9 tetrahidrocannabinol, y se explica teniendo en cuenta su intensa acumulación en el tejido adiposo, por la aparición

de metabolitos activos, o porque al mejorar la técnica de inhalación se absorba mayor cantidad de principio activo.

Se denomina "*dependencia física*" a un estado de adaptación caracterizado por la necesidad imprescindible de mantener unos determinados niveles de un fármaco, si se suspende bruscamente o se administra un antagonista, se presenta un cuadro muy serio denominado "síndrome de abstinencia" caracterizado por la presentación de trastornos mentales o físicos, cuya gravedad puede ser tal, que en algunos casos requiera la administración endovenosa del fármaco para salvar la vida del sujeto. El síndrome que resulta de la privación de una droga se denomina "abstinencia por supresión", mientras que el producido por la administración de un antagonista se denomina "abstinencia precipitada", un ejemplo característico es la administración de la naloxona a un heroínómano. El cuadro de abstinencia precipitada es mucho más intenso que el cuadro producido por la abstinencia de supresión. La intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia depende de la frecuencia de la administración de la administración de la sustancia, de la potencia farmacológica y del tiempo de permanencia del fármaco en el organismo (vida media o semivida plasmática). Los fármacos de semivida plasmática corta producen síndromes de abstinencia más intensos y más breves que los fármacos con semivida plasmática más prolongada. Por ejemplo, el síndrome de abstinencia a la heroína cuya semivida plasmática es de 3 minutos y la semivida plasmática de su metabolito activo la morfina es de 2-3 horas es mucho más intenso que el síndrome de abstinencia a la metadona, cuya semivida plasmática es de 13-55 horas en administración prolongada. Precisamente en este fenómeno se basa el tratamiento sustitutivo de la farmacodependencia.

El término "*dependencia cruzada*" define la capacidad de un fármaco para suprimir las manifestaciones de dependencia física producida por otras sustancias y está en relación con los efectos farmacodinámicos. Cualquier opiáceo potente del grupo de la morfina o de la metadona muestra dependencia cruzada con otros opiáceos que actúan sobre los mismos receptores. La mayoría de los fármacos hipnosedantes exhiben un grado razonable de dependencia cruzada entre ellos y con el etanol, los anestésicos inhalatorios y los barbitúricos; por ello las benzodiazepinas son muy utilizadas en el tratamiento del delirium tremens y del síndrome de abstinencia aguda al etanol. Existen dos tipos fundamentales de dependencia física: 1) de tipo opiáceo, ocasionada por la morfina o sus sucedáneos que presentan una tolerancia cruzada entre ellos, el síndrome de abstinencia a opiáceos se caracteriza por inquietud, insomnio, agitación, bostezos, lagrimeo, rinorrea, midriasis, escalofríos, dolores musculares, taquicardia, hipertensión, fiebre, vómitos, diarrea, pérdida de peso, deshidratación, y a veces colapso; 2) de tipo barbitúrico originada por el etanol, barbitúricos, hidratos de cloral, paraldehído, meprobamato, metacualona, benzodiazepinas, etc... y cuyo síndrome de

abstinencia se caracteriza por la aparición de ansiedad, temblores, convulsiones, y delirio que puede comprometer gravemente la vida del sujeto.

La “*dependencia psíquica o psicológica*” es un deseo, a veces irrefrenable, de repetir la administración de un fármaco con el fin de obtener las sensaciones agradables o extraordinarias que es capaz de producir; es un término empleado comúnmente para definir el convencimiento que tiene el individuo de que una sustancia es necesaria para mantener su bienestar, aun cuando pueda no tener dependencia física. La dependencia psíquica, no la física, es la que impulsa al adicto a administrarse de nuevo la droga, después de meses o años de abstinencia. Es pues el fenómeno clave de la farmacodependencia y se ha relacionado con la activación o estimulación de diversos sistemas o áreas de premio, a nivel cerebral, especialmente vías noradrenérgicas y dopaminérgicas del haz prosencefálico medial y el sistema límbico. La autoadministración de fármacos pone en actividad tales sistemas, directa o indirectamente, originando procesos de aprendizaje y memoria que tienden a perpetuar esta conducta, correspondiendo a lo que en psicología experimental se describe como condicionamiento operante, en la que el fármaco adquiere la categoría de principal elemento reforzador positivo.

Mecanismos generales de desarrollo de tolerancia y dependencia física.

Los fenómenos de tolerancia y dependencia física no son equiparables, pero están íntimamente relacionados, por ello se van a exponer conjuntamente, ya que así es considerado en las principales teorías que se han elaborado. La teoría más importante es la teoría de la expansión enzimática elaborada por Goldstein y Goldstein en 1968. Los fármacos productores de farmacodependencia pueden inicialmente inhibir una enzima que sintetiza una sustancia, fundamentalmente un neurotransmisor importante para la actividad celular. La disminución de la concentración de esa sustancia conduce a un incremento de la síntesis de la enzima, que incrementa a su vez la cantidad de sustancia. Cuando el fármaco adictivo está ausente, hay un exceso de enzima que origina una síntesis excesiva de sustancia produciendo un efecto rebote. Una modificación de esta teoría propone que el fármaco adictivo incrementa el número de receptores al neurotransmisor que pueden ser activos o silenciosos y al suprimir el fármaco se produce un efecto rebote. Las modificaciones bioquímicas que tienen lugar en el fenómeno de dependencia están relacionadas con la biosíntesis proteica (actinomicina D inhibe el desarrollo de tolerancia-dependencia), metabolismo de neurotransmisores (norepinefrina, dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA, adenosina, encefalinas, endorfinas, anandamida, etc.), modificación de la actividad adenilciclase (la hiperactividad del síndrome de abstinencia se relacionaría con un incremento intracerebral de 3'-5'-AMP cíclico), disminución de la concentración intracelular de calcio iónico libre, bloqueo de la vía endorfinica por bloqueo de la síntesis o

liberación de encefalinas y endorfinas, etc. Los datos obtenidos hasta ahora son muy contradictorios y su análisis sólo lograría incrementar el grado de confusión sobre el tema, pero merece la pena comentar que los mecanismos dopaminérgicos parecen estar implicados en los fenómenos de autoestimulación intracraneal, en los cuales el animal de experimentación presiona espontáneamente una palanca que desencadena estímulos eléctricos a través de un electrodo que le ha sido colocado en determinadas áreas del cerebro (zonas de autoestimulación), que están relacionadas con la innervación dopaminérgica (si bien la noradrenalina también ha sido implicada en este tipo de fenómenos). Parece ser que un mecanismo similar podría participar en el mecanismo en virtud del cual determinados fármacos son adictógenos, algunos fármacos que producen farmacodependencia son claramente dopaminérgicos (cocaína, anfetamina) y otros que no lo son directamente como los opiáceos, pudieran serlo indirectamente. A partir del trabajo de Kuschinsky : “*¿Está mediatizada la dependencia física de opioides por mecanismos dopaminérgicos en el estriado?*”, publicado en *Trends Pharmacological Sciences*, 1:287-289, 1981, la comunidad científica internacional interesada en el estudio de los procesos adictivos, empezó no sin cierta sorpresa y escepticismo inicial a contemplar al sistema neurotransmisor dopaminérgico como un eslabón clave en la génesis y mantenimiento de los cuadros de dependencia de sustancias químicas. Muchos años después la relevancia del sistema neurotransmisor dopaminérgico en los trastornos por abuso de drogas ha podido ser bien establecida, a partir de los resultados obtenidos en cuatro líneas de investigación.

1. La progresiva identificación del sistema de neurotransmisión dopaminérgica como el principal sustrato neuroquímico de circuitos cerebrales específicos que mediatizan la recompensa.
2. La constatación de que la mayoría de las sustancias psicoactivas tienen propiedades de reforzador positivo, determinantes en el consumo patológico que están mediatizadas por circuitos cerebrales de recompensa.
3. El hallazgo de que todas las sustancias objeto de abuso y dependencia tienen un doble efecto sobre el sistema dopaminérgico: en administración y en administración crónica sensibilizan enormemente los receptores dopaminérgicos de las áreas mesoestriales.
4. La descripción de que la participación de otros sistemas de neurotransmisión (opioide, glutaminérgico, serotoninérgico y gabaérgico) en las propiedades gratificantes de otras sustancias objeto de abuso y dependencia, presentan en común la interacción con el sistema dopaminérgico en los procesos de recompensa.

En cuanto a la etiopatogenia, debemos destacar que casi todos los toxicómanos son personalidades psicopáticas y que la farmacodependencia no es sino una manifestación más de su efecto constitucional: son personalidades psicopáticas,

inarmónicas, inadaptadas al mundo, que no soportan las sensaciones desagradables, que buscan la liberación de los sentimientos de angustia, de culpa o de vacío. La utilización proporciona un medio para escapar de la realidad, para escapar del abismo que media entre las ambiciones y las realizaciones o el deseo de nuevas emociones; se puede hablar de toxicómanos sin tóxico. Comienza el vicio por curiosidad, malos ejemplos o por prescripción facultativa. Muchas veces el médico recita por complacencia este tipo de preparados a sujetos con estas taras previas. Los psicoanalistas que el tóxico constituiría un “*trágico sustituto de la persona querida*”. Los efectos que se tratan de obtener con la continua administración del fármaco son la euforia y el ensueño siendo la primera el pedestal de la toxicomanía. Ciertos tipos de trabajo se ven facilitados por la utilización de estos tóxicos; páginas inmortales han sido escritas bajo la influencia de la morfina o drogas similares. Al raciocinio sereno sucede la fantasía desbordada. Citemos los ejemplos de Thomas de Quincey, Gautier, Baudelaire, Taylor Coleridge, Edgar Allan Poe, Aldous Huxley, especialmente este último que describe los efectos de estos fármacos en sus obras “*Cielo e Infierno*” y “*Las puertas de la percepción*”.

Los fármacos que producen farmacodependencias se clasifican de la siguiente forma:

Depresores del Sistema Nervioso Central: hipnoanalgésicos o narcóticos (Opiáceos, Opioides), Hipnóticos (Barbitúricos y no barbitúricos), Ansiolíticos (Benzodiacepinas y Alquildioles), Etanol, Disolventes (Tolueno, Acetato de etilo, Tetracloroetileno, etc.), Anestésicos Generales Inhalatorios, etc

Estimulantes del Sistema Nervioso Central: Cocaína, Metilxantinas (Cafeína, Teofilina, Teobromina), Aminas Despertadoras (Anfetamina y derivados), Nicotina, etc.

Alucinógenos o Psicodislépticos: Fenciclidina, Ketamina, Cannabis, Derivados indólicos (LSD-25, Psilocibina, Banisterina, Ibogaína, Voacangina, etc), Aminas simpaticomiméticas (mescalina, MDA, MDMA o éxtasis, etc)

En cuanto a las consecuencias generales de la farmacodependencia, debemos de destacar las siguientes:

- Reacciones antisociales (hurtos, falsificación de recetas; incremento de la agresividad, suicidios, homicidios, tráfico ilegal, y síndrome amotivacional).
- índromes por déficit de la actividad (astenia, interrupción de la actividad motora, disminución de la capacidad intelectual).
- Infecciones y disminución de las defensas por suciedad (las inyecciones se ponen sin asepsia), hipoalimentación, etcétera. Hay que tener en cuenta que todo se sacrifica por la obtención del tóxico, que llega a ser el objeto fundamental de la existencia. Destacan la hepatitis B y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

- Peligros por sobredosificación, importantes cuando los productos no son puros y vienen mezclados por sustancias inertes o por sustancias francamente tóxicas (quinina, estricnina, etc).
- Aparición de psicosis esquizofrénica en personas predispuestas, especialmente con el empleo de las anfetaminas, cannabis y LSD25.

El tratamiento de la farmacodependencia se basa en la supresión del fármaco responsable, que puede ser brusca, rápida, brusca no es aconsejable, pues provoca un grave síndrome de abstinencia; la lenta tampoco es muy recomendable, pues ni el enfermo ni el médico se deciden a suspender la administración; es, pues el segundo método el más aconsejable. Se calcula la dosis mínima por debajo de la cual se presenta el síndrome de abstinencia se mantiene 5-10 días, al cabo de los cuales se suprime la droga y se trata al enfermo con hidrato de cloral, neurolépticos, etcétera, a veces hibernación artificial; algunas veces se acostumbra al enfermo a otra sustancia cuyo síndrome de abstinencia sea más leve por tener una vida media más prolongada; en el caso de la farmacodependencia a la morfina o heroína, se recurre a la metadona.

Muchos toxicómanos se prestan voluntariamente a la cura de deshabitua-ción, ya que se pierde la tolerancia y se puede volver a comenzar el vicio con dosis mucho más bajas, lo que le abarata considerablemente. Todas estas medidas deben reforzarse con un tratamiento psicoterápico adecuado para mejorar la neurosis o psicopatía de fondo. En el caso de la toxicomanía morfínica, se describen casos de curación espontánea por un proceso de maduración. La curación de Quincey, maravillosamente expuesta en su obra *“Confesiones de un comedor de opio inglés”*, Colección Austral, núm., 1169, se debió, posiblemente, a este mecanismo. Se puede recurrir a técnicas de intimidación utilizando Disulfirán en el alcoholismo crónico o antagonistas narcóticos en la dependencia a opioides.

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La terapéutica antigua empleaba con mucha frecuencia en una receta aso-ciaciones tan complejas que difícilmente se podía adivinar el efecto que de ellas podía obtenerse, presentándose además interacciones medicamentosas muy peligrosas. En los comienzos de nuestro siglo vino una reacción en contra de esta absurda polifarmacia. Huchard, en 1909, decía: *“Aconsejo no emplear a la vez más que un solo medicamento, sea alcaloide o glicósido, cuya acción fisiológica y terapéutica os sea bien conocida... Desconfiad de las asociaciones medicamentosas, que pueden contrariar la acción fisiológica y terapéutica, que son aún capaces de producir mezclas muy similares e inútiles, cuando no peligrosas”*.

Las interacciones medicamentosas pueden clasificarse de la siguiente forma:

- Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas).

- Interacciones farmacocinéticas.
- Interacciones farmacodinámicas y terapéuticas.
- Interacciones nutrientes-medicamentos.

INTERACCIONES FUERA DEL ORGANISMO (INCOMPATIBILIDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS).

Por ejemplo, los antibióticos betalactámicos reaccionan químicamente con la gentamicina. La heparina se neutraliza con protamina.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.

Se producen antes de que los fármacos actúen a nivel de receptor por interferencia en la vía de absorción, lugares de transporte y almacenamiento en proteínas plasmáticas y otros tejidos, biotransformación, eliminación. Son interesantes los siguientes ejemplos: las tetraciclinas se absorben muy mal en presencia del calcio o magnesio; el aceite de parafina disuelve las vitaminas liposolubles e impide su absorción. Los fármacos que alteran el tránsito intestinal, como los opiáceos o purgantes, modifican la absorción de muchos medicamentos. La absorción parenteral puede ser interferida por los vasodilatadores. Determinadas sustancias, como la procaína, protamina, polivinilpirrolidona, retardan la absorción de algunas sustancias, como la penicilina, insulina, heparina. Algunos fármacos, unidos a las proteínas plasmáticas, pueden ser desplazados por otras sustancias, aumentando la concentración de fármaco libre; por ejemplo, el sulfafenazol es desplazado por la sulfonilurea; el warfarín, por fenilbutazona, etc. En cuanto a la biotransformación, pueden darse dos clases de interacciones, según que se produzca una disminución del metabolismo por inhibición de las enzimas encargadas de biotransformar el fármaco, o por el contrario, un aumento del metabolismo por inducción de estas mismas enzimas, con la posible pérdida o atenuación de la acción farmacológica o disminución de la duración del efecto. Como ejemplo de inhibición de la biotransformación cabe citar la eritromicina, un antibiótico macrólido que disminuye el metabolismo hepático de la teofilina; un fármaco que produce inducción enzimática es el fenobarbital que acelera la biotransformación de los bloqueantes de adrenoceptores beta como el propranolol; oro. Un inductor enzimático muy conocido el alcohol etílico. Algunas interferencias con la eliminación de fármacos pueden utilizarse con fines terapéuticos. Por ejemplo hace años se comprobó que tras la administración de probenecid la depuración renal de bencilpenicilina disminuía de forma considerable, porque bloquea la secreción tubular de este antibiótico beta lactámico.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS Y TERAPÉUTICAS.

Dentro de las interferencias de este grupo se puede destacar, en primer lugar, el sinergismo, que es la facilitación de una respuesta farmacológica por el uso concomitante de dos o más fármacos. Se conocen dos tipos de sinergismo.

- Sinergismo aditivo o sumación, en el que el efecto total de los medicamentos administrados simultáneamente es igual a la suma de los efectos individuales de cada uno; por ejemplo, las asociaciones cloranfenicol-tetraciclinas, penicilina-cefalosporinas.
- Sinergismo con potenciación o simplemente potenciación, en el que el efecto de la asociación es superior a la suma de los efectos individuales de cada fármaco. La potenciación puede ser favorable, como en el caso de la asociación de un antibiótico bactericida en fase de multiplicación (penicilina) con un bactericida en fase de reposo (estreptomina), en el que se incrementa la eficacia terapéutica; o desfavorable por aumento de la toxicidad; por ejemplo, la asociación inhibidores de monoamino-oxidasa (IMAO)-anfetamina.

El antagonismo es la acción opuesta de dos fármacos actuando sobre un mismo organismo; se puede hablar de antagonismo químico, competitivo y no competitivo; antagonismo fisiológico o independiente, que es la acción opuesta de dos sustancias actuando sobre dos receptores diferentes pertenecientes a una misma estructura, o la acción opuesta de dos fármacos con mecanismo de acción diferente; ejemplos característicos son los siguientes: adrenalina-histamina, barbitúricos-anfetamina, acetilcolina-adrenalina, etc.

La administración previa de otros fármacos provoca peligrosas interacciones; los diuréticos tiacídicos depletores de potasio sensibilizan a la acción tóxica de los tónicos cardíacos.

Por último, la administración de fármacos puede falsear algunos resultados analíticos y pruebas funcionales; por ejemplo, la estreptomina y el ácido ascórbico al eliminarse por la orina producen falsas glicosurias; los salicilatos elevan el metabolismo basal y las aminas simpaticomiméticas elevan la presión arterial.

INTERACCIONES NUTRIENTES-MEDICAMENTOS.

Dentro del campo interacciones nutrientes-medicamentos hay que destacar la influencia del estado nutricional sobre los efectos de los fármacos; por ejemplo, la malnutrición conduce a una disminución de la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas y mayor aumento de la fracción libre; las proteínas, potasio y vitamina C incrementan la biotransformación de los medicamentos.

Los fármacos influyen sobre el estado nutricional; por ejemplo, los anti-histamínicos H1, algunos antiserotonínicos (pizotifeno, ciproheptadina), antidepresivos y antipsicóticos y los fármacos aperitivos incrementan el apetito; los

fármacos anorexígenos disminuyen el apetito; las lesiones de la mucosa gastrointestinal inducidas por los fármacos antineoplásicos alteran la absorción de muchos nutrientes. Los inductores enzimáticos (etanol, barbitúricos, fenitoína, etc.) aceleran el catabolismo de la vitamina D y aparece raquitismo; las alteraciones del peristaltismo intestinal inducidas por fármacos alteran las concentraciones de electrólitos y oligoelementos originando numerosas interacciones, siendo las alteraciones del calcio, magnesio y potasio las más notables y las de mayor trascendencia clínica. La ingestión de alimentos bociógenos (coles) interfiere con la función tiroidea. El metabolismo del etanol es interferido por numerosas sustancias, que pueden provocar el fenómeno pseudoantabús; destacan nitrofuranos, metronidazol, sulfonilureas, cefalosporinas de segunda generación, procarbazina, hidralazina, etc.) Numerosos fármacos pueden provocar carencias de vitamina B6, destacando los anticonceptivos hormonales, penicilamina y todas aquellas sustancias que llevan el grupo $-HN-NH-$, que forman bases de Schiff con el fosfato piridoxal (isoniazida, iproniazida, nialamida, procarbazina, hidralazina, etc.) e inactivan a esta vitamina. Las comidas ricas en grasas favorecen la absorción digestiva de algunos fármacos, como la griseofulvina. Las resinas de intercambio aniónico interactúan con las sales biliares y disminuyen la biodisponibilidad de gran número de fármacos; se ha descrito notables interferencias con la absorción de nutrientes en sujetos tratados con fármacos antimicrobianos que alteran la flora intestinal. Una de las interacciones dietéticas más conocida es la de los inhibidores de monoamino-oxidasa con los alimentos ricos en tiramina, cuyo mecanismo se detalla a continuación.

Los inhibidores de monoaminoxidasa (MAO) son inhibidores enzimáticos múltiples; inhiben, además, los siguientes fermentos: diaminoxidasa, guanidin-deaminasa, dopa-decarboxilasa, succinodehidrogenasa, piridoxal-quinasa, etc. Inactivan a todos aquellos sistemas enzimáticos que llevan fosfato de piridoxal. Los MAO incrementan la concentración de catecol e indolaminas en cerebro impidiendo la deanimación oxidativa mitocondrial, incrementando el tono vital y produciendo euforia, por lo que se emplean en el tratamiento de la fase depresiva de la psicofrenia; estos medicamentos, que apenas afectan los efectos cardiovasculares de la catecolaminas naturales, potencian extraordinariamente los efectos circulatorios de la anfetamina y tiramina, llegando a producir graves crisis hipertensivas, con presentación, incluso, de hemorragia cerebral fatal. Ciertos quesos, como el Camembert, Brie, Stilton, Cabrales, etc., muy ricos en tiramina, resultan extraordinariamente peligrosos en pacientes sometidos a tratamiento con estos fármacos. Los inhibidores de monoaminoxidasa además, inhiben la biosíntesis del ácido gammaminobutírico, importante neurotransmisor en el sistema nervioso central, produciendo convulsiones.

La introducción en terapéutica de los fármacos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina (fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram) ha aumentado la frecuencia de un cuadro denominado síndrome serotoninérgico, caracterizado por: inquietud, agitación, confusión, acatisia, estados hipomaniacos, hiperreflexia, temblor, erección del pene, escalofríos, convulsiones, coma y disregulación del Sistema Nervioso Autónomo con importantes trastornos digestivos que pueden semejarse al síndrome neuroléptico maligno. Este síndrome serotoninérgico tiene lugar cuando se administran estos antidepresivos con precursores de serotonina (triptófano, 5-hidroxitriptófano) o con alimentos ricos en serotonina o con inhibidores de monoamino-oxidasa (IMAO).

Una relación relativamente asequible de las principales interacciones medicamentosas clínicamente relevante se encuentra en los principales libros de Farmacología general y sistemática que se recogen en la Bibliografía, así como en algunas monografías de interacciones medicamentosas que también se recogen en la Bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aronson J.K. (Editor): *Meyler's Side effects of Drugs*, 15th Edition, Elsevier, Amsterdam, 2006.
2. Bada, J.L. Salva J.A.: *Reacciones adversas a medicamentos y Enfermedades yatrógenas*, Toray, Barcelona, 1980
3. Carvajal A (Editor.: *Farmacoepidemiología*, Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1993.
4. Davis D.M. (Editor):. *Textbook of Adverse Drug Reactions* 4th Edition Oxford University Press, 1991.
5. Portolés, A y Vargas E.: *Reacciones adversas medicamentosas*, en Velázquez *Farmacología*, 16^o Edición, pp. 92-107, McGraw-Hill, Madrid, 1993.
6. Velasco A.: *Reacciones adversas a los medicamentos*, *Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica* 3 :9-20-1993.
7. Velasco A.: *Interacciones medicamentosas*, *Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica*, 9:108-117, 1993.
8. Velasco A.: *Compendio de Toxicología*, Publicaciones Universidad de Valladolid, 2014.