



Interacciones medicamentosas

Drug interactions

ALFONSO VELASCO MARTÍN ⁽¹⁾; MARÍA VELASCO SENDRA ⁽²⁾

⁽¹⁾ Catedrático Emérito de Farmacología de la Facultad de Medicina de Valladolid. ⁽²⁾ Técnico Superior de Laboratorio de Diagnóstico Clínico.

Dirección de correo electrónico: velasendra@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/xxx>.

Cómo citar /How to cite: Velasco Martín, A. y Velasco Sendra, M. Interacciones medicamentosas. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 56: 194-201. DOI: <https://doi.org/10.24197/aramcv.56.2020.194-201>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: La terapéutica antigua empleaba con mucha frecuencia en una receta asociaciones 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 en: interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas), interacciones farmacocinéticas, interacciones farmacodinámicas y terapéuticas, interacciones nutrientes-medicamentos.

Palabras clave: farmacocinética; interacción; medicamentos.

Abstract: The ancient therapeutics very often used complex associations in a prescription that it was difficult to guess the effect that could be obtained from them, also presenting very dangerous drug interactions. At the beginning of our century came a reaction against this absurd polypharmacy. Huchard, in 1909, said: "I advise not to use more than one drug at a time, be it alkaloid or glycoside, whose physiological and therapeutic action is well known to you... Beware of medicinal associations, which can oppose the physiological and therapeutic action, that are still capable of producing very similar and useless mixtures, when not dangerous". Drug interactions can be classified as follows: interactions outside the body (physical and chemical incompatibilities), pharmacokinetic interactions. pharmacodynamic and therapeutic interactions, nutrient-drug interactions.

Keywords: pharmacokinetics; interaction; drugs.

INTRODUCCIÓN

La terapéutica antigua empleaba con mucha frecuencia en una receta asociaciones 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.

1. INTERACCIONES FUERA DEL ORGANISMO (INCOMPATIBILIDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS)

En primer lugar, las interacciones pueden producirse fuera del organismo del paciente (*in vitro*) o dentro de él (*in vivo*). Las reacciones *in vitro* se producen al mezclar los fármacos antes de administrarlos al paciente, y, pueden deberse a incompatibilidades físicas o químicas entre ellos. Generalmente, las incompatibilidades físico-químicas se manifiestan por una transformación visible en el producto, como puede ser la formación de un precipitado o un cambio de color. A veces puede, sin embargo, producirse una alteración con pérdida de la eficacia, no detectable a simple vista. En cualquier caso, las incompatibilidades físico-químicas deben preverse consultando una fuente apropiada, antes de proceder a la mezcla de los propios activos.

2. 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 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.

3. 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 sinergismos:

- **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 tiazídicos depletos 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.

4. INTERFERENCIAS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y FUNCIONALES

La administración de fármacos puede falsear algunos resultados analíticos, por ejemplo, la estreptomina y el ácido ascórbico, al

eliminarse por la orina, producen falsas glucosurias, cuando la valoración de glucosa se basa en sus propiedades reductoras. Este error se evita utilizando el método específico de la glucosaoxidasa. El ácido ascórbico interfiere en otras determinaciones de laboratorio, como transaminasas séricas, lactohidrogenasa, ácido úrico o creatinina. El dextrano interfiere en la determinación de grupos sanguíneos, hierro plasmático, proteínas totales, etc. El ácido acetilsalicílico interfiere en las determinaciones de barbitúricos y el ácido úrico en plasma y bilirrubina, glucosa, o cuerpos cetónicos en orina. Las fenotiazinas interfieren en las pruebas del embarazo; la alfametildopa y la cefalotina en la prueba de Coombs. Los salicilatos elevan el metabolismo basal por desacoplar la fosforilación oxidativa mitocondrial. Los antihipertensivos y los vasoconstrictores alteran las cifras de presión arterial. Los glucocorticoides y los antihistamínicos H1 modifican las pruebas cutáneas de alergia.

5. 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 antihistamínicos 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 electrolitos 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, procarbazona, 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 (IMAO) son inhibidores enzimáticos múltiples; inhiben, además, los siguientes fermentos: diaminoxidasa, guanidin-deaminasa, dopa-decarboxilasa, succinodihidrogenasa, piridoxal-quinasa, etc. Inactivan a todos aquellos sistemas enzimáticos que llevan fosfato de piridoxal. Los IMAO incrementan la concentración de catecol e indolaminas en cerebro impidiendo la deaminación 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 amfetamina 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 hipomaníacos, 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 serotoninico 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.

6. RESUMEN FARMACOLÓGICO CLÍNICO

Uno de los problemas de la terapéutica actual es la presentación de interacciones medicamentosas, cuya frecuencia ha aumentado alarmantemente en los últimos años. A ello contribuye el abuso de la polifarmacia, el uso de nuevas asociaciones cuyos efectos son imprevisibles, y la automedicación. Existen tantas posibilidades de interacciones que, obviamente, resulta imposible recordar todas. Sin embargo, afortunadamente son pocas las que modifican la eficacia o la inocuidad del tratamiento.

Así, en la práctica determinados, grupos de fármacos (anticoagulantes orales, glucósidos cardíacos, antidiabéticos) son los que con mayor frecuencia dan lugar a interacciones con resultados peligrosos. No obstante, las interacciones pueden tener consecuencias favorables, las cuales se pueden aprovechar en clínica (probenecida más antibióticos betalactámicos, trimetoprima más sulfametoxazol, amoxicilina más ácido clavulánico) La probabilidad de que un paciente sufra interacciones o reacciones adversas aumenta exponencialmente con el número de fármacos que recibe, de manera que los pacientes que tomen entre dos y cuatro fármacos tienen un 20% de posibilidades de presentar interacciones, y aquellos que reciben más de seis, un 89%. Por ello, sí se tiene en cuenta que el consumo medio de medicamentos en los pacientes hospitalizados se sitúa entre los seis y los ocho fármacos, se advertirá la enorme importancia de las interacciones medicamentosas. Por ello, es conveniente:

- Realizar una cuidadosa anamnesis de los medicamentos que toma el paciente.
- Revisar con frecuencia la totalidad del tratamiento que recibe el paciente, especialmente cuando se prescriben nuevos fármacos.
- No introducir cambios excesivos en la terapéutica.
- Tener especial cuidado con los grupos farmacológicos más difíciles de manejar (antineoplásicos, anticomiciales, antihipertensivos, psicofármacos, teofilina, cardiovasculares).
- Finalmente se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan alteraciones de las pruebas de laboratorio, de las pruebas funcionales y del estado nutricional del sujeto.

BIBLIOGRAFÍA

- Aronson, J.K. (editor) (2006), *Meyler's Side effects of drugs, 15th edition*, Amsterdam, Elsevier.
- Bada, J.L. Salva J.A. (1980), *Reacciones adversas a medicamentos y enfermedades iatrógenas*, Barcelona, Toray.
- Carvajal, A. (editor) (1993), *Farmacoepidemiología*, Valladolid, Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid.
- Davis, D.M. (editor) (1991), *Textbook of adverse drug reactions 4th Edition*, Oxford, Oxford University Press.
- Portolés, A. y Vargas E. (1993), “Reacciones adversas medicamentosas”, en *Velázquez Farmacología, 16^o edición*, Madrid, McGraw-Hill, pp. 92-107.
- Velasco, A. (1993), *Reacciones adversas a los medicamentos*, Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica 3 :9-20.
- Velasco, A. (1993), *Interacciones medicamentosas*, Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica, 9:108-117.
- Velasco, A. (2014), *Compendio de Toxicología*, Valladolid, Publicaciones Universidad de Valladolid.