INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS

Maria del Mar Montes

Servicio de Farmacia

SCIAS Hospital de Barcelona

1.- Definición

Modificación o alteración (intensidad o duración) del efecto de un fármaco, causada por la administración de otro fármaco, planta medicinal, bebida o contaminante ambiental.

Se traduce en:

- Aumento o disminución del efecto
- Aparición de efecto distinto al esperado

2.-Factores que favorecen las interacciones

Dependientes del fármaco	Dependientes del paciente
Características físico - químicas	Automedicación
Dosis	Edad avanzada
↑ Unión a proteínas plasmáticas	Enf. crónicas de curso inestable
Uso de inductores o inhibidores enzimáticos	Enf. que dependen esencialmente de fármacos para su control
Estrecho margen terapéutico	Situaciones clínicas de ↑ riesgo
Farmacocinética	Insuf. renal o hepática grave
Farmacodinámica	Polimedicación

IMPORTANTE:

- No siempre que se dan dos fármacos que pueden interaccionar lo hacen
- Algunas interacciones dependen de las dosis de ambos fármacos
- No todos los fármacos de un mismo grupo interaccionan igual

3.- Mecanismos de interacción farmacológica

a. Interacciones farmacéuticas

Incompatibilidades físico-químicas fuera del organismo

RECOMENDACIONES:
- evitar asociaciones múltiples
- ↓ t preparación-administración

b. Interacciones farmacocinéticas

- Absorción:
  - Cambios en el pH gastrointestinal → varía la solubilidad y el grado de ionización → ↑↓ difusión pasiva
  - Adsorción y quelación: carbón activo, resinas de intercambio iónico o iones bivalentes→ ↓ absorción
  - Modificaciones en la motilidad gastrointestinal:

↑motilidad intestinal → ↓ Biodisponibilidad (BD) de fármacos de liberación sostenida

- Absorción (II):

  • Destrucción de la flora bacteriana: ↑ BD de fármacos metabolizados por ella

  • Inducción o inhibición de unión a proteínas transportadoras

    - Glicoproteína P: expulsa fármaco absorbido a la luz intestinal

    - Citocromo p450: metabolismo intestinal

- Distribución:

  • Unión a proteínas plasmáticas (albúmina)

    - Unión reversible→ fármaco libre= fármaco activo

    - Desplazamiento por otros fármacos de los lugares de unión → ↑ fracción libre

- Distribución (II):
  - Inducción o inhibición de proteínas transportadoras en membranas celulares, barrera hematoencefálica…

- Metabolismo:

Necesario para la eliminación de algunos fármacos

  - Inducción enzimática: ↓ eficacia terapéutica
  - Inhibición enzimática (+ frecuente) → ↓ aclaramiento→ ↑ concentración del fármaco

- Excreción:

  - Eliminación biliar: inhibición o activación de los transportadores de membrana del hepatocito.

  - Eliminación renal:
    - Competición por secreción tubular activa
    - Cambios pH urinario
    - Cambios en flujo sanguíneo renal

c.- Interacciones farmacodinámicas

Competición por determinados receptores



potenciación o disminución del efecto de alguno de los fármacos implicados

4.- Interacción fármaco-alimento

- Relacionadas con la absorción
  - Quelación
  - Cambios fisiológicos (acidez gástrica, secreción o motilidad gastrointestinal)
- Relacionadas con el metabolismo
  - Inhibición enzimática
  - Inducción enzimática
- Interacciones farmacodinámicas

5.- Interacciones de relevancia clínica

- AMIODARONA

↑ riesgo de arritmias: fenotiazina, haloperidol, eritromicina, quinina y flecainida

- ANTICONVULSIVANTES

↑ concentración de carbamazepina: ATC* y macrólidos

↑ concentración de fenitoína: amiodarona, metronidazol, diltiazem, omeprazol, ISRS**, macrólidos, antifúngicos

- ANTIFÚNGICOS

Son inhibidores enzimáticos por lo que aumentan el efecto de numerosos fármacos

*ATC = antidepresivos tricíclicos

**ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Omeprazol: ↑ diazepam y warfarina

- INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (IMAO)

Síndrome serotoninérgico con petidina y selegilina

- METRONIDAZOL

Reacción disulfiram con alcohol (↑ toxicidad alcohol)

↑ Fluorouracilo

- WARFARINA

↑ efectos por: AINE, amiodarona, macrólidos, antifúngicos y metronidazol

↓ efectos por: hierba de San Juan

*AINE = antiinflamatorios no esteroideos

INTERACCIONES

Maria del Mar Montes

Servicio de Farmacia

SCIAS Hospital de Barcelona

1.- DEFINICIÓN

Al utilizar varios agentes terapéuticos de forma conjunta, se presenta el problema de saber si, para un paciente determinado, una combinación específica de fármacos tiene la posibilidad de presentar algún tipo de interacción y, si la hay, como aprovecharla en beneficio del paciente o como evitarla o controlarla si el resultado de esta interacción es adverso. Se define interacción como modificación o alteración (en intensidad o duración) del efecto de un fármaco, causada por la administración previa, simultánea o sucesiva de otro fármaco, planta medicinal, bebida o contaminante ambiental. Esta modificación suele traducirse en una variación (aumento o disminución) del efecto habitual o en la aparición de un efecto distinto al esperado.[1]

2.- TIPOS DE INTERACCIONES[2]

a. Medicamentosas:

Se observa entre medicamentos y también entre estos y plantas medicinales.

b. Medicamento-alimento/bebida:

Ésta es bidireccional, es decir que un alimento puede afectar el comportamiento de un determinado medicamento (ej: el zumo de pomelo puede aumentar el efecto de digoxina debido a su efecto como inhibidor enzimático) o que algún medicamento pueda afectar la absorción de algún nutriente (ej: laxantes que pueden impedir la absorción de vitaminas).

c. Medicamento-estado físico o patológico del paciente:

Hace referencia a un medicamento con una situación clínica concreta del paciente (ej: uso de diuréticos tipo tiazidas puede empeorar una diabetes).

3.-INCIDENCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Es necesaria la distinción entre posibles interacciones y problemas clínicos reales. Muchos pacientes presentan reacciones adversas graves debidas a interacciones, mientras otros no las presentan en absoluto.

En una revisión de los datos de 2.422 pacientes tratados durante un total de 20.005 días, se observó que 113 pacientes tomaron combinaciones de fármacos con posibles interacciones, pero estas sólo se detectaron en 7. En otros estudios las tasas de incidencia variaron entre el 2,2% y el 70,3% y el porcentaje de pacientes que realmente resultaron afectados era inferior al 11,1%. Esta disparidad de cifras puede deberse a la escasa notificación de reacciones adversas de cualquier tipo por parte de los profesionales sanitarios.[3]

Tabla 1: Factores que favorecen la aparición de interacciones

Dependientes del fármaco	Dependientes del paciente
Características físico-químicas	Automedicación
Dosis	Edad avanzada
Elevada unión a proteínas plasmáticas	Enfermedades crónicas de curso inestable
Uso de inductores o inhibidores enzimáticos	Enfermedades cuyo control depende esencialmente de fármacos
Estrecho margen terapéutico	Situaciones clínicas de alto riesgo
Farmacocinética	Insuficiencia renal y/o hepática grave
Farmacodinámica	Aparición de enfermedades que requieren aplicación de un nuevo fármaco sobre otro ya instaurado.

En la actualidad se conocen numerosos factores que predisponen o protegen de las interacciones. Aún así es muy difícil predecir que ocurrirá cuando se prescriban a un determinado paciente dos fármacos que pueden interaccionar, ya que muchas interacciones dependen de la dosis del fármaco que la ocasiona (p. ej: un comprimido de cimetidina puede no inhibir el metabolismo de fenitoína) y también es importante la dosis del fármaco afectado (ej: reduciendo la dosis de fenitoína se puede conseguir que ésta siga dentro del rango terapéutico, aún estando inhibido su metabolismo).
También se tienen que destacar que a veces no todos los fármacos de un mismo grupo tienen las mismas posibilidades de interaccionar (ej: pravastatina y lovastatina se metabolizan por vías distintas con lo que no interaccionan con los mismos fármacos).[3]

Los pacientes mayores tienen más posibilidades de presentar interacciones medicamentosas debido a que suelen presentar pluripatología y polifarmacia y también debido a los propios cambios fisiológicos relacionados con la edad. Estos tres factores hacen que se presenten problemas con mayor frecuencia y/o severidad.
El *Multidisciplinary Medication Management Project*,[4] clasificó las diez interacciones farmacológicas más frecuentes en centros de estancia prolongada de adultos mayores:[5]

- Warfarina - AINEs
- Warfarina - Sulfamidas
- Warfarina - Macrólidos
- Warfarina - Quinolonas
- Warfarina - Fenitoína
- Inhibidores de ECA - Suplementos del calcio
- Inhibidores de ECA - Espironolactona
- Digoxina - Amiodarona

- Digoxina - Verapamilo
- Teofilina- Quinolonas

4.-MECANISMOS DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

Cuando se analiza la secuencia temporal de una interacción, debe tenerse en cuenta:[3]

- El momento de aparición de la interacción
- El momento en que se presenta el máximo efecto de la interacción
- El momento en que el paciente puede experimentar clínicamente la interacción como un efecto adverso
- El tiempo necesario para que desaparezcan los efectos de la interacción

El conocimiento de la secuencia temporal permitirá establecer el momento más adecuado para realizar la monitorización de la posible interacción.

Tipos de interacciones según el mecanismo de acción:[2]

a. De carácter farmacéutico:

Son incompatibilidades físico-químicas que, en general se producen fuera del organismo (en el suero o la jeringa) e impiden diluir un fármaco o mezclar fármacos en una misma solución. Como norma general se recomienda evitar las asociaciones múltiples y vigilar cualquier cambio en la preparación (precipitación, cambio de color, turbidez…). También se recomienda disminuir al máximo el tiempo entre la preparación y la finalización de la administración ya que algunas mezclas sólo son estables un determinado número de horas.

b. Interacciones farmacocinéticas:

Afectan a los procesos por los cuales los fármacos son absorbidos, distribuidos, metabolizados y excretados (ADME). Un adecuado conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos es útil para conseguir una interacción de efectos beneficiosos o para intentar evitar el desarrollo de una interacción adversa.

- Interacciones en la absorción:[3]

La mayoría de interacciones que se originan en el intestino causan una reducción de esta absorción. Deben distinguirse las interacciones que disminuyen la velocidad de la absorción y las que modifican la cantidad total del fármaco absorbido. En los fármacos que se administran en dosis únicas que deben ser absorbidos rápidamente y que se requiere que alcancen con rapidez una concentración elevada en sangre, una disminución de la velocidad de absorción puede impedir que se consiga el efecto adecuado.

- *Cambios en el pH gastrointestinal:* el paso a través de las membranas por difusión pasiva depende de la proporción de fármaco en su forma liposoluble no ionizada. Por tanto los principales parámetros que determinan la absorción de un fármaco son su solubilidad, el grado de ionización y el pH del tracto gastrointestinal. Hay que tener en cuenta que existen otros mecanismos, por lo que el comportamiento de un fármaco según el pH gastrointestinal no es tan fácilmente predecible.

- *Adsorción, quelación:* hay sustancias como el carbón activado, las resinas de intercambio iónico, el calcio y otros cationes bivalentes, que dificultan la absorción de fármacos, mediante la formación de complejos no absorbibles en la luz intestinal. Una manera de reducir este tipo de interacción es separar la administración en 2 o 3 horas.

Tenemos el caso por ejemplo de las tetraciclinas, que pueden formar quelatos con varios iones metálicos presentes en productos lácteos y antiácidos (calcio o aluminio) produciendo una mala absorción de ésta. [8]

- *Modificaciones en la motilidad gastrointestinal:* la mayoría de fármacos administrados por vía oral se absorben en la parte proximal del intestino delgado por lo que los fármacos que aceleran o retrasan el vaciamiento gástrico, aumentan o disminuyen respectivamente la velocidad de absorción de los fármacos administrados conjuntamente. El aumento en la motilidad intestinal reduce la biodisponibilidad de los fármacos que se presentan en formas farmacéuticas de "liberación sostenida". Una disminución de la motilidad aumenta la biodisponibilidad pero puede reducir la absorción en aquellos fármacos que sufren metabolismo de primer paso a nivel intestinal.

- *Destrucción de la flora bacteriana:* el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro puede llegar a alterar la flora e incrementar la biodisponibilidad de aquellos fármacos que en parte son metabolizados por las bacterias intestinales.

- *Inducción o inhibición de la unión a proteínas transportadoras:* la glicoproteína-P (GP-P) presente en la membrana apical de las células intestinales posee la capacidad de expulsar algunas de las moléculas ya absorbidas del fármaco, que pasan de nuevo a la luz intestinal. CYP3A4 (de la familia del citocromo 450) y GP-P se solapan en la especificidad por algunos sustratos, lo que sugiere que trabajan de forma conjunta y son responsables del efecto de primer paso a nivel intestinal. Se ha postulado

que la GP-P aumenta el metabolismo intestinal mediado por CYP3A4 a través de dos mecanismos:

1) Expulsar a la luz intestinal lo metabolitos primarios generados que compiten con el fármaco por la CYP3A4

2) Aumentar el tiempo medio de residencia intracelular del fármaco mediante ciclos repetidos de absorción y excreción, prolongando su exposición a CYP3A4 y reduciendo su paso a la circulación portal sin ser metabolizado.

La actividad de ambas puede ser modificada por fármacos inductores o inhibidores.

Tabla 2: Sustratos, inductores e inhibidores de glicoproteína P

Sustratos	**Inhibidores**	**Inductores**
Aldosterona	Atorvastatina	Amprenavir
Atorvastatina	Bromocriptina	Clotrimazol
Ciclosporina	Carvedilol	Dexametasona
Cimetidina	Ciclosporina	Hierba de San Juan (Hypericum)
Colchicina	Eritromicina	Indinavir
Cortisol	Itraconazol	Morfina
Dexametasona	Ketoconazol	Nelfinavir
Digoxina	Metadona	Rifampicina
Diltiazem	Nelfinavir	Ritonavir
Domperidona	Quinidina	Saquinavir
Doxorubicina	Ritonavir	Zumo de pomelo
Eritromicina	Saquinavir	
Etopósido	Tamoxifeno	
Irinotecan	Verapamilo	
Itraconazol		
Loperamida		
Metilprednisolona		
Morfina		
Paclitaxel		
Quinidina		
Ranitidina		
Saquinavir		
Tetraciclina		
Vecuronio		
Verapamilo		
Vinblastina		

- *Malabsorción causada por fármacos:* la administración de neomicina causa un síndrome de malabsorción, como consecuencia se altera la absorción de algunos fármacos como la digoxina.

- Interacciones en la distribución:[3]

- *Interacciones en la unión a proteínas plasmáticas:* tras la absorción los fármacos se distribuyen rápidamente por el organismo mediante la circulación, algunos fármacos se disuelven totalmente en el agua plasmática pero otros son transportados por proteínas plasmáticas (albúmina en particular). Esta unión es reversible y sólo las moléculas libres son activas y se metabolizan. Un fármaco puede competir con otro y desplazarlo de estos lugares de unión, por lo que las moléculas desplazadas (ahora activas) pasan al agua plasmática donde aumentan su concentración. Así, un fármaco que vea reducida su unión del 99 al 95% aumentaría su fracción libre del 1 al 5% (un quíntuple de fármaco activo más) lo que puede aumentar sus efectos adversos. Hay que tener en cuenta que el aclaramiento también es un factor importante, ya que este aumento de concentración suele eliminarse con eficacia por hígado o riñón.

Sólo se consideran relevantes aquellas interacciones que impliquen:

a) A fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90% y que además tengan un volumen de distribución pequeño

b) Fármacos con fracción de extracción elevada

c) Fármacos con semivida corta

d) Fármacos con índice terapéutico estrecho

Un ejemplo práctico que puede inducir a un error de dosificación es en la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína. Este fármaco se une en gran

medida a las proteínas plasmáticas por lo que si concomitantemente administramos otro que lo desplazara aumentaríamos su fracción libre, que sería rápidamente metabolizada, volviendo a la concentración libre inicial. El problema es que a la hora de hacer la determinación de los niveles plasmáticos se mide la concentración total de fenitoína que en este caso estaría reducida, lo que nos puede inducir a aumentar la posología pudiendo llegar a una sobredosificación del paciente ya que la fracción libre (que es la que produce los efectos) es similar a la del inicio. Por tanto en estos casos sería importante determinar la concentración libre de fenitoína y no la total para realizar los ajustes de dosis.

- *Inducción o inhibición de proteínas transportadoras de fármacos*: la presencia de proteínas transportadoras de fármacos en las membranas celulares, barrera hematoencefálica y hematotesticular puede dificultar la entrada de ciertos fármacos cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores de los mismos.

- Interacciones en el metabolismo:[3]

La mayoría de los fármacos se eliminan del organismo por la orina después de ser transformados a compuestos menos liposolubles. Gran parte de esta transformación (metabolismo) lo llevan a cabo las enzimas hepáticas.

El metabolismo de los fármacos se realiza a través de dos tipos de reacciones:

- De fase I (oxidación, reducción e hidrólisis): transforman los fármacos en otros más polares. La mayoría de las reacciones son producidas por el citocromo p 450
- De fase II (conjugación): se crean compuestos inactivos

- *Inducción enzimática:* se acelera el metabolismo del fármaco afectado por lo que sus concentraciones plasmáticas disminuyen y es posible que se llegue a un descenso en su eficacia terapéutica. Suelen existir variaciones interindividuales dependiendo de la expresión basal de la enzima afectada, de la dosis y la duración de la exposición al inductor. Pueden transcurrir días o semanas hasta que se desarrolle plenamente y además puede persistir durante un periodo similar una vez interrumpida la administración del fármaco inductor.

Tenemos el ejemplo de los barbitúricos que inducen su propio metabolismo (no todos los inductores lo hacen) por lo que con el tiempo es necesario aumentar su dosis. Otro ejemplo lo tenemos en la rifampicina, que disminuye las concentraciones de ciclosporina.

Tabla 3: Fármacos que afectan a la isoenzima CYP1A2 del citocromo p450 o son metabolizados por ella

Inhibidores	Cimetidina Fluoroquinolonas Fluvoxamina
Inductores	Barbitúricos Lansoprazol Fenitoína
Sustratos	Cafeína Clozapina Duloxetina Flecainida Olanzapina Teofilina Antidepresivos tricíclicos Triptanos Warfarina

Tabla 4: fármacos que afectan a las isoenzimas de la familia CYP2 del citocromo p450 o son metabolizados por ellas

Inhibidores	Inductores	Sustratos
Amiodarona	Alcohol	AINEs (coxibs)**
Antimicóticos azólicos	Fenitoína	Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos
Bupropión	Fenobarbital	Antidepresivos tricíclicos
Cimetidina	Isoniazida	Antipsicóticos
Difenhidramina	Rifampicina	Ciclofosfamida
Duloxetina		Diazepam
Fluvoxamina		Escitalopram
Gemfibrozilo		Estatinas
Inhibidores de la bomba de protones		Fenitoína
Isoniazida		Flecainida
ISRS*		Inhibidores de la acetilcolinesterasa de acción central
Quinidina		Irbersartán
Ritonavir		Losartán
Ticlopidina		Omeprazol
Tiotepa		Opioides
Zafirlukast		Paracetamol
		Tamoxifeno
		Tolbutamida
		Tolterodina
		Venlafaxina
		Warfarina

*ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**AINE: antiinflamatorios no esteroideos

- *Inhibición enzimática:* es más frecuente que la anterior. Se establece de forma rápida y da lugar a una reducción del aclaramiento y a un aumento de las concentraciones del fármaco.

La mayor parte de este tipo de interacciones afecta a la oxidación de fase I catalizada por las isoenzimas del citocromo p450.

Tabla 5: fármacos que afectan a la isoenzima CYP3A4 del citocromo p450 o son metabolizados por ella

Inhibidores	Inductores	Sustratos
Antimicóticos azólicos	Carbamazepina	Amiodarona
Aprepitant	Dexametasona	Antidepresivos tricíclicos
Diltiazem	Efavirenz	Antihistamínicos
Imatinib	Fenitoina	Antimicóticos azólicos
Inhibidores de la proteasa del VIH	Hipérico	Aprepitant
ISRS*	Nevirapina	Bezodiazepinas
Macrólidos	Rifampicina	Bloqueantes de canales del calcio
Zumo de pomelo		Carbamazepina
		Ciclosporina
		Cisaprida
		Corticoides
		Dapsona
		Derivados ergóticos
		Eplerenona
		Estatina
		Estrógenos (anticonceptivos)
		Imatinib
		Inhibidores de la acetilcolinesterasa de acción central
		Inhibidores de la proteasa VIH
		Liocaína oral
		Opioides
		Quetiapina
		Quinidina
		Reboxetina
		Sildenafilo
		Sirolimus
		Tacrolimus
		Tamoxifeno
		Tolterodina
		Zolpidem
		Zopiclona

*ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

- Interacciones en la excreción:[3]

Con la excepción de los anestésicos por inhalación, la mayoría de los fármacos se excretan por la bilis o la orina.

- *Eliminación biliar:* algunos fármacos se excretan por la bilis inalterados o conjugados para hacerlos más hidrosolubles. Por la acción de la flora intestinal algunos conjugados se metabolizan hasta el compuesto original y se reabsorben por lo que si ésta está dañada el fármaco se elimina con mayor rapidez porque no se reabsorbe (ej: uso de antibióticos con anticonceptivos orales).

Otros fármacos interfieren con la eliminación biliar inhibiendo o induciendo los transportadores en la membrana del hepatocito.

- *Eliminación renal:* Existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas a este nivel:

a) Competición por la secreción tubular activa: si los fármacos tienen el mismo sistema de transporte activo compiten por la excreción. Así el probenecid reduce la excreción de penicilina.

b) Cambios en el pH urinario: éste altera la ionización de los fármacos ácidos o bases débiles y consecuentemente su reabsorción tubular pasiva. Por ejemplo, los fármacos que acidifican la orina incrementan la eliminación de fármacos básicos.

c) Cambios en el flujo sanguíneo renal: está controlado por la producción de prostaglandinas vasodilatadores renales. La inhibición de su síntesis disminuye la filtración glomerular y la excreción renal.

Tabla 6: fármacos susceptibles de presentar interacciones en la secreción y reabsorción renal

Fármacos básicos	Fármacos ácidos
Amiodarona	Ac. Acetilsalicílico
Cimetidina	Cefalosporinas
Diltiazem	Clofibrato
Digoxina	Clorpropamida
Procainamida	Fenilbutazona
Quinidina	Indometacina
Ranitidina	Metotrexato
Trimetoprim	Penicilinas
Triamtereno	Probenecid
Verapamilo	Tiazidas

c. Interacciones farmacodinámicas:

Son mucho más difíciles de clasificar que las interacciones farmacocinéticas y consisten en que los efectos de un fármaco se ven alterados por acción de otro en su lugar de acción.

En ocasiones los fármacos compiten directamente por determinados receptores y esto se produce en la potenciación (interacción aditiva o sinérgica) o disminución (interacciones antagonistas) del efecto de alguno de los fármacos implicados.[3]

Entre algunos de los ejemplos de este tipo de interacciones encontramos el síndrome serotoninérgico que es una reacción tóxica grave, potencialmente mortal que resulta de la sobrestimulación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} a causa de los efectos combinados de dos fármacos serotoninérgicos. Los síntomas característicos de este síndrome son alteración del estado mental, disfunción vegetativa y trastornos neuromusculares, aunque hay que señalar que muchos pacientes pueden tomar incluso más de dos fármacos serotoninérgicos sin presentar problemas.

5.- INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA[6,7]

A continuación se describirán algunas interacciones relevantes por su importancia clínica o por su elevada frecuencia:

- AMIODARONA

Fenotiazinas, haloperidol, eritromicina, quinina y flecainida aumentan el riesgo de arritmias ventriculares.

- ANTICONVULSIVANTES

Los antidepresivos tricíclicos y macrólidos inhiben el metabolismo de carbamazepina pudiendo aumentar sus niveles.

La concentración de fenitoína se ve aumentada por amiodarona, metronidazol, diltiazem, omeprazol, fluvoxamina, claritromicina, nifedipina, fluoxetina, miconazol, fluconazol y trimetroprim debido a una inhibición de su metabolismo.

Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital pueden reducir la eficacia de los corticoides ya que inducen su metabolismo.

- ANTIDEPRESIVOS (ISRS)

Fluoxetina y fluvoxamina inhiben el metabolismo de carbamazepina y fenitoína, aumentando sus efectos.

Fluoxetina aumenta la concentración plasmática de flecainida por inhibición enzimática.

- DEXTROPROPOXIFENO

Aumenta la concentración sanguínea de carbamazepina y warfarina debido a una inhibición de su metabolismo. Este efecto es muy significativo.

- ANTIFÚNGICOS

Son inhibidores enzimáticos por lo que aumentan el efecto de numerosos fármacos, entre ellos fenitoína, sulfonilureas, celecoxib, midazolam y warfarina.

- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Omeprazol aumenta la concentración sanguínea de diazepam (aumenta la sedación) y el efecto anticoagulante de warfarina ya que inhibe su metabolismo.

- INHIBIDORES DE LA MAO

Existe un riesgo importante y potencialmente mortal (síndrome serotoninérgico) entre la petidina y los IMAO y se puede ver una reacción similar con la selegilina. Entre los IMAOs y la morfina no se ha observado, pero existen notificaciones aisladas de pacientes que se vuelven hipotensos y con episodios de inconsciencia, y que mejoran rápidamente con naloxona. Hay una evidencia muy limitada que también sugiere la falta de interacción con la metadona.

- METRONIDAZOL

Reacción de tipo disulfiram con el alcohol. El mecanismo de acción propuesto es una inhibición, por parte de metronidazol, de la enzima aldehido deshidrogenasa lo que produce una acumulación de acetoaldehido después de la ingesta de alcohol. Su acúmulo produce nauseas, vómitos, dificultad respiratoria, palpitación y disnea entre otros síntomas.

Aumenta la anticoagulación producida por warfarina y la concentración sanguínea de fenitoina (aumentando su toxicidad) por inhibición de su metabolismo.

Disminuye el aclaramiento de fluorouracilo, aumentando su toxicidad ya que inhibe su aclaramiento.

- WARFARINA

Entre los fármacos que aumentan sus efectos encontramos los AINES ya que presentan un efecto antiagregante aditivo a dosis bajas e hipoprotrombinémico a dosis mayores. Otros fármacos relacionados con el aumento de la acción de warfarina son la amiodarona, los macrólidos, los antifúngicos y el metronidazol ya que inhiben su

metabolismo. En el caso de las quinolonas encontramos que desplazan a warfarina de su unión a proteínas plasmáticas.

La hierba de San Juan, en cambio, disminuye sus efectos ya que inhibe su metabolismo.

6.- INTERACCIÓN FÁRMACO-ALIMENTO

El efecto de un fármaco está relacionado, la mayoría de las veces con su biodisponibilidad. Esta puede verse afectada por la ingesta de alimentos, produciéndose un aumento o disminución, resultando en fallo terapéutico o en un incremento de toxicidad.[3]

El conocimiento de las características físico-químicas de los fármacos es importante a la hora de determinar si se verán afectados por la administración de alimentos. Un ejemplo lo tenemos con los fármacos lipófilos que ven incrementada su biodisponibilidad si se administran conjuntamente con alimentos grasos.[8]

Las interacciones más importantes fármaco-alimento son las debidas a cambios en la absorción por reacciones químicas (quelación) o a cambios fisiológicos en respuesta a la ingesta de alimentos (cambios en la acidez gástrica, secreción o motilidad gastrointestinal). Algunos ejemplos de este tipo de interacción es el originado por comidas con alto contenido en grasa ya que pueden retardar la absorción. También se ha de destacar que la leche y derivados pueden aumentar el pH gástrico produciendo disolución prematura de tabletas con cubierta entérica modificando la absorción.[3,8]

Las interacciones debidas a cambios en el metabolismo de los fármacos son menos numerosas. Un ejemplo de ellas sería la toma de zumo de pomelo, ya que

produce una inhibición del citocromo p450 con el consiguiente cambio en el metabolismo de los fármacos metabolizados por esta vía.[3]

Otros tipos de interacciones que también pueden producirse aunque con menor frecuencia son las de tipo farmacodinámico, en las que el efecto de un fármaco se ve potenciado o antagonizado por el efecto de un alimento. El primer ejemplo lo encontramos en la antagonización de los efectos de la warfarina al ser administrada con nutrientes con alto contenido en vitamina K (espinacas, lechuga). Otro ejemplo a destacar sería la disminución de la efectividad de muchos antihipertensivos y la alteración en la eliminación renal de litio que puede producirse por aumentos elevados de sodio en la dieta.[8]

Es muy importante informar al paciente sobre este tema para prevenir posibles interacciones con la dieta. Para ello son de mucha utilidad las hojas de información al paciente o similar (ANEXO I).

7.- INFORMACIÓN SOBRE INTERACCIONES

- **Micromedex Healthcare series**: base de datos en inglés. Es necesaría la subscripción. (http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)

Entre sus apartados se encuentran:

- Drug-reax: recoge las interacciones medicamentosas y reacciones adversas notificadas por la bibliografía médica o por los titulares de comercialización del medicamento.
- Drugdex: recoge monografías de medicamentos.

- **Lexi-comp:** software médico de información de medicamentos que incluye además un buscador de interacciones. Es necesaria la subscripción. Disponible en inglés. (http://www.lexi.com)

- **Stockley. Interacciones farmacológicas:** libro que recoge las interacciones farmacológicas más destacadas.

- **Drugs.com:** entre otras funciones es posible consultar interacciones entre listas de fármacos. Así mismo describe posibles interacciones con medicamentos. No es necesario subscribirse. (http://www.drugs.com)

ANEXO I

ACENOCUMAROL
(Sintrom ®, Sintrom Uno ®)

PARA QUÉ SE UTILIZA

El acenocumarol es un anticoagulante que evita la formación de coágulos.

AJUSTE INICIAL DE LA DOSIS

El médico ha calculado la dosis que Ud. necesita y le indicará una pauta a seguir.

Para conocer las dosis siguientes, le extraerán una pequeña cantidad de sangre y realizarán un análisis de laboratorio llamado "tiempo de protrombina" (más correctamente ratio normalizada internacional ó INR), que informa sobre el tiempo que tarda la sangre en coagular.

En función del resultado su médico irá modificándole la dosis cuando lo crea necesario. Al principio de tratamiento, es normal que esta prueba se repita en espacios cortos de tiempo.

VARIACIONES EN LA DOSIFICACIÓN

Sólo cambios muy importantes de sus hábitos de vida pueden modificar de forma sustancial la dosis que Ud. precisa.

No obstante, informe siempre a su médico de cambios en su medicación, alimentación o estilo de vida.

El alcohol puede modificar la dosificación de forma importante. Consulte con su médico en el caso de que lo consuma de forma habitual.

QUÉ HACER SI OLVIDA UNA DOSIS

Tome el acenocumarol siempre a la misma hora, en momentos fáciles de recordar. Si a pesar de todo olvida tomar alguna dosis, tómela en cuanto se acuerde. Si no lo recuerda hasta el día siguiente, no doble la dosis y tome solamente la dosis programada para ese día. Anota la incidencia (fecha y dosis de acenocumarol omitida) y comentesela al médico en el siguiente control.

EFECTOS SECUNDARIOS

Llame a su médico siempre que aparezca sangrado o aparición espontánea de moretes, en cualquier localización.

INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y ACENOCUMAROL

La presencia de alimentos en el aparato digestivo puede influir en el efecto de los medicamentos cuando se administran por vía oral. En algunos casos esta circunstancia puede ser decisiva en el resultado final del tratamiento. Tome el medicamento según le indique su médico o farmacéutico y tenga en cuenta las siguientes instrucciones:

La ingestión de cantidades elevadas de alimentos ricos en vitamina K puede disminuir el efecto anticoagulante del medicamento. Los principales alimentos ricos en esta vitamina son las verduras y hortalizas (especialmente espárragos, brécol, coliflor, repollo, lechuga, espinacas, berros, tomate) el hígado y el té verde. Modere el consumo de estos alimentos y evite cambios bruscos en las cantidades que come habitualmente.

PRECAUCIONES

- Existen dos presentaciones de comprimidos de acenocumarol, de 1 mg y de 4 mg. Asegúrese que toma la que le ha prescrito su médico.
- Las inyecciones intramusculares se han de evitar ya que pueden producir moraduras.
- El acenocumarol no debe tomarse durante las primeras semanas del embarazo, ya que podría tener efectos nocivos sobre el feto. Si Ud. está embarazada o planea estarlo, comuníqueselo a su médico.
- Es importante que informe al médico acerca de la aparición brusca de dolores nuevos o inesperados.
- Asegúrese que su médico conoce los medicamentos que está tomando por si alteran la coagulación.
- En caso de preverse extracciones dentarias, endoscopias o intervenciones quirúrgicas comuníquelo a su médico para la oportuna preparación.

Bibliografía

1. Drugdex Editorial Staff. Drugdex Information System. Denver, Colorado: Micromedex Inc: Agosto 2007.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: 2007.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Moreira, R. Fuentes de información sobre interacciones medicamentosas en Internet. CEDIMCAT (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya). (consultado en octubre 2010 en www.gencat.cat)

[2] Moreira, R. ¿Qué son las interacciones? CEDIMCAT(Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya). (consultado en octubre 2010 en www.gencat.cat)

[3] Stockley, I. Interacciones farmacológicas. 2ª edición. Barcelona: Pharma Editores, 2007.

[4] Brown KE. Multidisciplinary Medication Management Project: Top ten Dangerous Drug Interactions in Long-Term Care. 2003 (disponible en http://www.amda.com/m3/topten.htm)

[5] Oscaona T. Interacción medicamentosa en geriatría. Ann Facultad Medicina. 2004; 65 (2): 119-126

6 Grupo de trabajo de cuidados paliativos de la Sociedad de Medicina Familiar y Comunitaria de Castilla y León (consultada noviembre 2010 en http://www.cuidadospaliativos.info/rdr.php?catp=0&cat=0&sel=407)

7 www.drugs.com. (última consulta en noviembre de 2010)

[8] Boletín informativo de farmacovigilancia. Universidad de Navarra. 2005; 26: 4-10

This document was created with Win2PDF available at http://www.win2pdf.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.