

Fármacos 9 (2): 94-101, 1996
1409-1240/96

Interacciones de Medicamentos Mecanismos e Importancia Clínica

Ronald González Argüello

Farmacéutico Especialista en Farmacología. Profesor del Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.

Resumen:

El presente estudio, es una revisión de los tipos de interacciones medicamentosas que existen. En él se describen los mecanismos de las interacciones y se dan ejemplos de importancia clínica. A grandes rasgos, las interacciones pueden clasificarse en beneficiosas y perjudiciales. Pero, más corrientemente, se subdividen, según su mecanismo, en interacciones farmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas. De ninguna manera se pretende en este artículo hacer un estudio exhaustivo de las interacciones sino, más bien presentar una introducción a este tema.

Palabras Clave: Interacción de Medicamentos

1. Introducción:

En la sociedad actual, donde el consumo de medicamentos es muy elevado, el tema de interacciones debe ser de dominio general del personal de salud. Las interacciones empiezan a ser tema de consideración, cuando el paciente consume dos o más medicamentos juntos o dentro de cortos periodos. También hay que tomar en cuenta, en las interacciones de medicamentos, el estado general de salud del paciente, su edad y su alimentación.

En la presente revisión las interacciones son clasificadas según su mecanismo y se hace un apartado especial de interacciones beneficiosas. Muchas de las cuales son de gran utilidad e importancia clínica.

Un factor que determina la importancia de una interacción es el margen terapéutico de un fármaco. Anticoagulantes, anticonvulsivos, hipoglucemiantes orales, digitálicos y antiaritmicos tienen un margen terapéutico estrecho, por lo que

pequeñas variaciones en sus concentraciones plasmáticas pueden ser de gran peligro para el paciente.

Se pretende con este artículo informar a los profesionales del área de la salud, sobre la existencia de diferentes tipos de interacciones y llamar su atención acerca de lo peligroso que estas pueden ser si caen en el olvido y, por otro lado, el malestar que causa el entrar en una psicosis de interacciones, cuando se sobreestiman los riesgos.

2. Interacciones Farmacocinéticas:

Las interacciones farmacocinéticas se dan a nivel de absorción, metabolismo, distribución y excreción (1). Estas interacciones pueden ser muy peligrosas cuando involucran drogas como: warfaina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifamicina, cimetidina, aspirina, digoxina y litio entre otras (2).

2.1. Interacciones a nivel de absorción:

2.1.1. Interacciones con alimentos:

Se pueden dar por diferentes motivos y lo que resulta es una disminución en la velocidad de absorción que, muchas veces, no es muy importante pues, al fin y al cabo, la droga se absorbe casi por completo. Es importante cuando se quiere un efecto rápido, como con los analgésicos, o cuando la vida media de la droga es pequeña de tal manera que se le dificulta alcanzar la concentración plasmática eficaz. También, puede resultar en una disminución de la cantidad de droga que se absorbe, lo cual es importante, sobre todo cuando se trata de antibióticos, pues puede que no se alcance la concentración mínima eficaz.

Vaciamiento gástrico:

En términos generales, los alimentos disminuyen el vaciamiento gástrico y pueden reducir la absorción de los medicamentos (3). Es de particular interés en la mayoría de los antibióticos (isoniacida, rifampicina, penicilina, tetraciclina) para los cuales se recomienda ingerirlos fuera de horario de comida (2 horas después de la comida o 1 hora antes), pues es necesario mantener concentraciones sanguíneas constantes (4). Los alimentos reducen la absorción del captopril en un 35-40% pero no la del enalapril. Esto es probablemente debido a que el grupo sulfhidrilo del captopril se une a otros grupos tioles de los alimentos (5). Los alimentos también reducen la absorción de la nifedipina de una manera considerable. La ingesta de la nifedipina con alimentos, disminuyó el área bajo la curva (AUC) de esta en un 50% (6). Otro fármaco cuya biodisponibilidad es significativamente alterada por los alimentos es el ketoconazol (7).

Por otro lado, hay drogas que se absorben mejor con alimentos, como es el caso del propranolol, hidroclorotiazida y esterato de eritromicina (8). La Griseofulvina se absorbe mejor con alimentos de naturaleza grasa pues las grasas aumentan la secreción de ácidos biliares y la solubilidad de esta (9).

También, hay drogas que sufren absorción por transporte activo, como la Levodopa y el Aldomet, por lo cual las comidas altamente proteicas (>2g/Kg), con alto contenido del aminoácido fenilalanina, limitan su absorción (10). Una dieta con un alto contenido de fibra reduce la absorción de la digoxina (11). La mayoría de vitaminas hidrosolubles sufren transporte activo, por lo cual es más recomendable ingerir pequeñas dosis de manera constante que grandes dosis en una sola toma, pues resulta un desperdicio.

La fenitoína y el triamtereno, inhiben en el intestino una enzima que rompe la parte poliglutamato del ácido fólico natural y, por ese mecanismo, puede producir anemia megaloblástica (12). Interesantemente se ha observado que el suplemento diario de un miligramo de ácido fólico puede reducir la concentración plasmática de la fenitoína entre un 6 y un 48 % con pérdida del control sobre las convulsiones (13). La eliminación de la flora gastrointestinal, debido al uso de antibióticos, puede variar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos.

De un 10 a un 15% de la población que toma digoxina es capaz de metabolizarla hasta en un 40% a metabolitos inactivos. Este metabolismo es debido a la bacteria *Eubacterium lentum*. Cuando se utiliza eritromicina o tetraciclina junto

con la digoxina, la reducción de la bacteria que producen estos medicamentos, puede conducir a la aparición de niveles tóxicos de digoxina (14). El uso de penicilina, ampicilina o tetraciclina reducen la circulación enterohepática del etinilestradiol por eliminación de las bacterias del tipo *Clostridium* sp., lo cual puede aumentar el riesgo de embarazo cuando las mujeres consumen anticonceptivos orales (15).

2.1.2. Interacciones por formación de complejos:

Por lo general, reducen la cantidad del fármaco que se absorbe. La clásica interacción es la de los antiácidos, la leche o el hierro con antibióticos tipo tetraciclina: oxitetraciclina, tetraciclina, doxiciclina, los cuales forman un complejo que no se absorbe (16). El hidróxido de aluminio y el de magnesio reducen la absorción de ciprofloxacina y ofloxacina entre un 50 y un 90 % (17). Esto puede producir un fallo terapéutico y selección bacteriana. El sulfato ferroso puede formar un quelato con la levodopa y se ha reportado que reduce la AUC de ella en un 51% (18). Los antiácidos también reducen la absorción de fenitoína (19) y de la digoxina (20). La colestiramina, una resina de intercambio aniónico que se une al colesterol y ácidos biliares en el intestino, es capaz de reducir la absorción de un gran número de drogas entre ellas cefalexina, warfarina, digoxina, tiroxina, tenoxicam y propranolol (21).

Efecto de la motilidad gastrointestinal:

Hay drogas anticolinérgicas, como la Imipramina y el Trihexifenidilo, que disminuyen la absorción de la Levodopa, pues estas drogas retardan el vaciamiento gástrico y la Levodopa se degrada en el estómago cuanto más tiempo permanece ahí (22). La metoclopramida es capaz de disminuir la absorción de la digoxina (23). En el otro extremo, tenemos las drogas que aumentan la biodisponibilidad, cuando se aumenta el vaciamiento gástrico. La metoclopramida aumenta la biodisponibilidad del propranolol, el diazepam, el acetaminofén y el litio (24).

Efecto del pH:

Se sabe que fármacos ácidos tamponados (aspirina-bicarbonato) se absorben mejor (25). La absorción de la levodopa es incrementada por los antiácidos por aumento del vaciado gástrico y el pH (26). Por otro lado, cambios en el pH pueden disminuir la absorción de otras drogas, como lo hace el bicarbonato a las tetraciclina (27).

2.2. Interacciones a nivel de distribución:

Son de dos tipos:

- a) Desplazamiento a nivel de proteínas plasmáticas.
- b) Desplazamiento de unión a tejidos (28).

Tratan de cómo un agente medicamentoso es capaz de desplazar a otro, tanto de la unión a las proteínas plasmáticas como de la unión a los tejidos y, por lo tanto, aumenta su concentración plasmática. Las interacciones por desplazamiento de la fijación de proteínas plasmáticas se presentan con mayor frecuencia y son muy importantes en pacientes con hipoalbuminemia e insuficiencia renal o en algunos casos de hepatopatía grave.

Los fármacos de naturaleza ácida, que se fijan a las proteínas plasmáticas en más de un 90%, son más susceptibles a ser desplazados por otros con iguales características. Cuando un fenómeno de estos aparece, da como resultado el aumento en la concentración de droga libre en plasma de la desplazada, la cual, si tiene estrecho índice terapéutico y el nivel de droga libre aumenta mucho, puede producir una toxicidad transitoria (según la vida media de la droga). Es pasajera, pues al aumentar la concentración de droga libre aumenta su eliminación y, después de un tiempo, se establece una nueva concentración estado estacionario con una concentración de droga libre igual a la que se tenía antes de la interacción, aunque la concentración total de la droga en sí es menor (29). Ejemplo: la aspirina es capaz de desplazar a la warfarina de las proteínas plasmáticas, lo cual puede dar sangrado transitorio (30).

Otro aspecto por puntualizar es si la droga desplazada tiene una farmacocinética dosis-dependiente y a la dosis que se da ya tiene los mecanismos corporales saturados o a punto desaturarse, de tal manera que, si una droga de este tipo es desplazada y aumenta la concentración de droga libre, su aclaramiento se aumenta, su nivel plasmático y su toxicidad. Ejemplos de estas drogas son: fenitoína, aspirina y dicumarol (31).

Fármacos ácidos: metotrexato, medios radiográficos de contraste, diuréticos tiazídicos, furosemida, ácido valproico, fenitoína, cumarinas, indometacina, etc (32).

Con respecto a los fármacos básicos, la interacción más importante es el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y tejido de la quinidina a la digoxina (33).

2.3. Interacciones Metabólicas:

Son las interacciones farmacocinéticas más importantes. Se pueden predecir y evitar con sólo conocer cuáles fármacos son inductores enzimáticos y cuáles inhibidores.

2.3.1. Interacciones producidas por Inducción enzimática:

Los fármacos inductores son, por lo general, lipofílicos y se eliminan por vía hepática. Ejemplos: Barbitúricos (Fenobarbital), Fenitoína, Griseofulvina, Carbamacepina, Etanol (crónico), Primidona, Rifampicina (34).

La inducción depende de la dosis del inductor. Generalmente, se tarda unos seis o siete días para observar el efecto inductor, aunque puede ser en un periodo de dos días, como se ha citado para la Rifampicina, o de un par de semanas (35). Los sistemas inducidos se asocian al aumento en la enzima microsómica hepática (citocromo P-450), glutatión transferasa y glucuronil transferasa.

Ejemplos: los anticonceptivos orales pueden perder su eficacia cuando se dan a pacientes que toman antiepilépticos, rifampicina, dado que se aumenta el metabolismo del componente estrogénico, y pueden ser necesarias medidas anticonceptivas adicionales o prescribir dos tabletas de fórmulas anticonceptivas con 50 µg de estrógeno (36). La ciclosporina es otro fármaco cuyo metabolismo es aumentado por los antiepilépticos y la rifampicina (37).

La fenitoína: aumenta el metabolismo de los corticosteroides (reduce la vida media de la prednisolona en un 50%), digoxina y tiroxina (38). Por otra parte este fármaco puede alterar el metabolismo de nutrientes esenciales. Es conocido que la fenitoína y el fenobarbital aumentan el catabolismo de la vitamina D y alteran la absorción del calcio (39).

Rifampicina: Este medicamento aumenta el metabolismo de la warfarina, 600 mg de rifampicina reducen los niveles plasmáticos de warfarina casi a cero. También aumenta el metabolismo de la quinidina y corticosteroides. Es importante en aquellas personas que usan crónicamente esteroides (Lupus o polimialgia reumática), pues puede haber un agravamiento de la enfermedad (40).

Fenobarbital: Es el más típico y mencionado inductor enzimático. Al administrar concomitantemente esta droga y la warfarina, el efecto inductor se nota a los seis días aunque es máximo en dos o tres semanas, lo cual lleva a duplicar o cuadruplicar la dosis de warfarina para obtener el

mismo efecto. Si se retira el inductor, la dosis de warfarina debe reducirse paralelamente, pues sino la hemorragia puede poner en peligro la vida del paciente. El sistema enzimático del organismo vuelve a la normalidad en cuatro semanas (41).

Carbamacepina: Puede inducir el metabolismo de etosuximida, estrógenos, primidona, haloperidol, fenitoína, clonacepán y ácido valproico (42). La carbamacepina induce su propio metabolismo. La vida media inicial es como de 35 horas; se reduce a menos de 20 horas después de tres o cuatro semanas (43).

Fumado del tabaco: Los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del cigarrillo son inductores enzimáticos de drogas como teofilina, propoxifeno, insulina y propranolol.

En un estudio con propoxifeno, se demostró que este era ineficaz para aliviar el dolor leve o moderado o el dolor de cabeza en 10% de no fumadores, en 15% de fumadores leves y en 20% de fumadores fuertes (44).

La vida media de la teofilina es de cuatro horas en fumadores y de siete en no fumadores; mientras que en los no fumadores el aclaramiento es de 44,5 mL/min. por $1,73 \text{ m}^2$, en los fumadores es de 100 mL/min. por $1,73 \text{ m}^2$. Esto indica que algunos fumadores pueden necesitar el doble de la dosis de teofilina que los no fumadores (45).

2.3.2. Interacciones producidas por inhibición enzimática:

Si los inductores enzimáticos nos llevan a fallas terapéuticas, los inhibidores favorecen las intoxicaciones. Ejemplos más corrientes son: Alopurinol, fluoxetina, cimetidina, ciprofloxacina, diltiacen, eritromicina, metronidazol, verapamil, disulfirán, isoniacida ketoconazol (46).

La inhibición metabólica es más rápida que la inducción y aparece tan pronto la concentración hepática del inhibidor alcance el nivel necesario. El interés clínico depende del margen de seguridad del medicamento y de su concentración antes de la inhibición.

Alopurinol: Este notable inhibidor de la xantina oxidasa es capaz de interferir el metabolismo de los citotóxicos: Azatioprina y Mercaptopurina, lo cual aumenta su toxicidad. Se recomienda reducir la dosis de los antimetabolitos en un 25% (47).

Cimetidina: La cimetidina, al igual que la eritromicina, disminuye el metabolismo de la teofilina, por lo que puede aumentar la frecuencia de náuseas e insomnio y taquiarritmias (48).

La cimetidina y los inhibidores reducen el metabolismo de los betabloqueadores lipofílicos (Propranolol), lo cual puede dar bradiarritmia o falla cardíaca (49).

Los inhibidores enzimáticos aumentan el nivel plasmático de la warfarina. También, algunos antipsicóticos, como la tioridacina o clorpromacina, se han citado como inhibidores del metabolismo de la fenitoína (50).

La cimetidina es capaz de aumentar la vida media y de disminuir el aclaramiento de diacepam, desmetildiacepam y clordiacepóxido, no así el del loracepam y oxacepam (51).

Ácido valproico: Se encuentra que el valproato inhibe el metabolismo de la Etosuximida y el fenobarbital y, de este último, hay que reducir la dosis en un 40-50% (52).

Disulfirán: Es capaz de inhibir la enzima aldehído deshidrogenasa y aumentar el nivel de acetaldehído, causando efectos adversos problemáticos cuando el paciente ingiere alcohol. Interacción similar se da con el metronidazol y algunas cefalosporinas como: Cefamandol, cefoperazona y moxalactam (53).

Quinolonas: La ciprofloxacina, la enoxacina y la ofloxacina inhiben el metabolismo de la teofilina y de la cafeína. La norfloxacina y la pefloxacina también inhiben el metabolismo de la teofilina (54). De todas las quinolonas es la enoxacina la que más afecta (un 50%) el aclaramiento de la teofilina, seguida de la ciprofloxacina.

Los bloqueadores de la bomba de protones de las células parietales del estómago pueden reducir el metabolismo de drogas que son biotransformadas por el mismo tipo de Citocromo P-450.

Conocidas son las interacciones del omeprazol con warfarina, diazepam y fenitoína. Sin embargo el Pantoprazol no interacciona con el diazepam. El uso del Lansoprasol con teofilina o warfarina requiere la vigilancia del paciente para prevenir posibles interacciones (55).

2.3. Excreción Renal:

Algunas interacciones importantes se producen por cambios en el pH de la orina, competencia con los mecanismos de excreción y cambios en la filtración glomerular.

Es importante el cambio de pH de la orina y, de hecho, se usa alcalinizar la orina en caso de intoxicación con aspirina o con fenobarbital para reducir su absorción (56). Con un rango de pH en orina de 5,6- 6,1, la concentración de salicilato era de 27 mg/dL; pero cuando se alcalinizó con bicarbonato y el rango de pH fue de 6,2- 6,9, la concentración disminuyó a 15 mg/dL (57).

2.4.1. Filtración Glomerular:

La furosemida disminuye el aclaramiento de inulina de 130 a 80 mL/min. Con este efecto, la furosemida disminuye el aclaramiento de drogas que sufren principalmente eliminación por filtración como la cefaloridina y la gentamicina, cuyo aclaramiento pasa de 142 a 110 mL/min., aumentando la nefro y la ototoxicidad de ella (58).

2.4.2. Secreción Renal:

Es importante cuando se dan dos drogas que usan los mismos transportadores en el túbulo contorneado proximal para su eliminación. Muy conocido es el caso del Probenecid que disminuye la eliminación renal de penicilinas, cefalosporinas, nitrofurantoina, sulfonamidas y diuréticos tiazídicos (59).

La quinidina inhibe la secreción tubular de digoxina, posiblemente por competencia con el transportador. La combinación de ambas drogas puede aumentar la incidencia de efectos adversos gastrointestinales por aumento de la concentración de digoxina al doble o al triple (60).

Se cree que esta combinación puede dar problemas en un 90% de los casos y, como la concentración del digitálico se aumenta casi al doble para evitar cardiotoxicidad (entre otras), puede ser recomendable reducir a la mitad la dosis del glucósido cardíaco (61).

3. Interacciones Farmacodinámicas:

Son las interacciones de mayor relevancia y dan origen a efectos de adición, potenciación y antagonismo; muchas de estas interacciones son predecibles con base en el mecanismo de acción de los medicamentos.

Este tipo de interacciones se dan tanto porque las drogas actúen sobre el mismo receptor, como porque actúen por diferentes mecanismos dando efectos similares.

3.1. Antagonistas:

Existe una amplia variedad y de uso muy corriente, como antipsicóticos, antihistamínicos, betabloqueadores, antiserotonérgicos, anticolinérgicos, que nos dan su acción por bloqueo del efecto de las sustancias endógenas, o los que bloquean sustancias exógenas, como naloxona, naltrexona a los opiáceos y el flumazenil a las benzodiazepinas. También los alimentos pueden alterar la actividad de ciertos fármacos. Alimentos con un alto

contenido de vitamina K como la lechuga, brocoli y repollo pueden disminuir el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina (62).

Una interacción de antagonismo indirecto es el caso de la d-tubocurarina y la neostigmina. La neostigmina puede remontar la parálisis muscular de la tubocurarina aumentando la cantidad de acetilcolina (63).

3.2. Otros:

También es digno de resaltar la interacción entre la aspirina y la warfarina, pues ambas tienden a dar efectos anticoagulantes, aunque sea por mecanismos diferentes (64).

A la vez, hay fármacos como los Beta-bloqueadores que tienden a dar hipoglicemia y que es peligroso cuando se combinan con hipoglucemiantes (65).

3.3. Interacciones beneficiosas:

Muchas veces se usan drogas en combinación para tratar una enfermedad; las drogas tienen mecanismos de acción diferentes pero se utilizan en la misma patología, lo cual permite reducir la dosis de las drogas sus efectos adversos y aumentar su eficacia.

Una interacción importante y útil, a nivel de absorción, es el uso de cafeína (100 mg) y tartrato de ergotamina (1mg), los cuales forman un complejo que favorece la absorción de la ergotamina dando por resultado que esta actúe más rápido (66).

La combinación de un antiácido constipante, Hidróxido de Aluminio $[Al(OH)_3]$ y uno laxante, Hidróxido de Magnesio $[Mg(OH)_2]$, tiene como fin contrarrestar los efectos adversos de cada uno. También, la combinación de dos drogas antidiarreicas aumenta su eficacia en el tratamiento de la patología como es la combinación de atropina y difenoxilato en el Lomotil (67).

Pero, quizás, las combinaciones más corrientes y beneficiosas estén en los antibióticos. Se usan con el propósito de ampliar el espectro, producir sinergismo o prevenir la aparición de microorganismos resistentes. El ejemplo de la necesidad de disminuir la resistencia lo encontramos en el uso combinado de antituberculosos (isoniacida, rifampicina, etc.) y en la adición al tratamiento de estreptococos con rifampicina de gentamicina o vancomicina para disminuir la aparición de microorganismos resistentes (68). Los ejemplos de sinergismo están representados por el uso de antibióticos que

bloquean pasos secuenciales en el metabolismo del folato bacteriano. El ejemplo clásico es el uso de trimetoprim-sufametoxazol; el trimetoprim bloquea la dihidrofolato reductasa impidiendo que se regenere el tetrahidrofolato y, por otro lado, las sulfas bloquean la producción del ácido dihidropteroico. Su combinación farmacéutica es de 1:5, la cual da niveles plasmáticos entre 1:15 y 1:22 en los cuales se da el mayor efecto antibacteriano (69).

Otro sinergismo se da entre los inhibidores de la síntesis de la pared celular y los aminoglucósidos, como es el usar carbenicilina o piperacilina y la gentamicina o la amikacina (70).

Hay más ejemplos en el uso de levodopa y carbidopa. La carbidopa impide que el precursor de dopamina sea degradado periféricamente, pues ella se encarga de bloquear la dopadecarboxilasa periférica y facilitar el efecto de la levodopa (71).

Observamos una interacción importante cuando se usa anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperidilo) para tratar los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos.

También, hay ejemplos en la combinación de dos antihipertensivos (tiacidas-betabloqueadores) y en el uso de diuréticos ahorradores de potasio y no ahorradores (Tiacidas-triamtereno o amilorida). Y el clásico ejemplo es el uso de la combinación de probenecid y penicilina, inhibiendo por competición la excreción del antibiótico; a pesar de lo interesante del efecto es muy poco usado (72).

4. Interacciones Farmacéuticas:

A menudo son el resultado de una mezcla descuidada de fármacos para administración parenteral. En muchos casos, hay signos observables de incompatibilidad, como cambios de color, formación de gas o de un precipitado. Sin embargo, puede surgir, sin signos observables, disminución de la eficacia terapéutica. Los signos manifiestos de incompatibilidad no denotan pérdida total de la eficacia terapéutica, pero es mejor no usar las mezclas que muestran signos de interacciones.

4.1. Ejemplos (73):

- La anfotericina precipita en suero salino
- La carbenicilina inactiva aminoglucósidos si se mezclan
- La aminofilina no se debe mezclar con vancomicina ni vitamina B
- La penicilina G sódica o potásica no deben mezclarse con fenitoína, vancomicina o solución glucosada al 5%.

- El sulfato de magnesio no se debe combinar con gluconato de calcio o bicarbonato de sodio.
- La heparina sódica no se debe mezclar con eritromicina, kanamicina, meperidina o vancomicina.

5. Principios generales para reducir la posibilidad de interacciones adversas:

1. Tener presente que las interacciones pueden producirse. Es deber del personal de salud impedir sus efectos nocivos.
2. Reducir al mínimo necesario la cantidad de fármacos prescritos a un paciente.
3. Llevar y actualizar la historia farmacológica.
4. Tener presente el mecanismo de acción de los medicamentos que más frecuentemente se emplean.
5. Nunca mezclar dos o más fármacos en una jeringa o suero si no se ha demostrado que no interaccionan.
6. Utilizar la dosis mínima eficaz de cada fármaco, de acuerdo al paciente.
7. No consumir alcohol con fármacos que actúen en el S.N.C.
8. Mantener comunicación entre los médicos que atienden a un mismo paciente.
9. Tener en cuenta que pacientes con daño renal o hepático son más susceptibles a las interacciones.
10. Cuando se usan varios medicamentos en un paciente, prestarle especial atención.
11. Cuando no se está seguro de una interacción, puede ser necesario medir los niveles plasmáticos de los medicamentos.

6. Conclusiones:

- 1- El principal peligro de las interacciones de fármacos, no está en que se presenten, sino en olvidar que se pueden presentar. Cuando se consumen medicamentos el riesgo de una interacción siempre puede existir.
- 2- Para evitar que se presenten las interacciones, hay que reducir al mínimo posible el consumo de medicamentos por parte del paciente, así como actualizar la historia farmacológica de los pacientes.
- 3- Las interacciones pueden resultar más importantes en los pacientes que toman medicamentos de manera crónica.
- 4- Los medicamentos de margen terapéutico estrecho son los que pueden dar las interacciones más problemáticas.

Referencias:

- 1- Clark Wesley, Brater Craig y Johnson Alice. Interacciones medicamentosas. En: Farmacología Médica de Goth 13a. edición. España, Mosby, 1993; 750.
- 2- Winstanley P. y Orme M. Wich adverse drug interactions are really important? Adverse drug reaction bulletin. 1988;130: 488.
- 3- Milo Gibaldi. Pharmacokinetic Variability-Drug Interactions. En: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics 4a. edición. Estados Unidos de América, Lea & Febiger, 1991;29-36.
- 4- Anderson Karl. Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics. 1988;14:326.
- 5- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 33.
- 6- Idem, pág. 36.
- 7- Welling G. Peter. Interactions affecting Drug Absortion. Clinical Pharmacokinetics. 1984;9:419.
- 8- Anderson Karl. Op. Cit., pág. 326.
- 9- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 34
- 10- Prescott L. F. Interacciones farmacológicas con importancia clínica. En: Farmacología clínica y terapéutica de every. España, Salvat S. A. 1983;229.
- 11- Blumberg B. Jeffrey. Clinical significance of drug-nutrient interactions. Trend in Pharmacological sciences. Enero, 1986;34.
- 12- Clark Wesley, Brater Craig y Johnson Alice. Op. Cit., pág. 753.
- 13- Nation Roger, Evans Allan y Milne Robert. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (part I). Clinical Pharmacokinetics. 1990; 18(1):44-45.
- 14- Rodin Steven y Johnson Brain. Pharmacokinetic interactions with digoxin. Clinical Pharmacokinetics. 1988;15:231-232.
- 15- Back David y LÉ Orme Michael. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. Clinical Pharmacokinetics. 1990;18(6):476-477.
- 16- Gugler Roland y Allgayer Hubert. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. Clinical Pharmacokinetics. 1990,18(3):212.
- 17- Idem, pág. 210-213.
- 18- Campbell C. R. N. y Hasinoff B. Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism. Clin. Pharmacol. ther. 1989;45:220-225.
- 19- Nation Roger, Evans Allan y Milne Robert. Op. Cit., pág. 42.
- 20- Gugler Roland y Allgayer Hubert. Op. Cit., pág. 214.
- 21- Welling G. Peter. Op. Cit., pág. 413.
- 22- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 29-36.
- 23- Rodin Steven y Johnson Brain. Op. Cit., pág. 231.
- 24- Clark Wesley, Brater Craig y Johnson Alice. Op. Cit., pág. 752.
- 25- Miners O. John. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and Salicylic Acid. Clin. Pharmacokinetics. 1989;17(5):332.
- 26- Welling G. Peter. Op. Cit., pág. 411.
- 27- Hansten D. Philip (a). Interacciones farmacológicas. España, Ediciones Doyma,1988;215.
- 28- Hansten D. Philip (b). Interacciones farmacológicas importantes. En: Farmacología básica y clínica de Katzung 5a. México, el Manual Moderno, S. A., 1994;1171.
- 29- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 309-310.
- 30- Verbeeck Roger. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin. Pharmacokinetics. 1990;19(1):52.
- 31- Prescott L. F. Op. Cit., pág. 230-231.
- 32- Idem, pág. 230.
- 33- Fichtl Buckhard y Döring Wittich. The quinidine-digoxin interaction in perspective. Clin. Pharmacokinetics. 1983;8:137-154.
- 34- Hansten D. Philip (b). Op. Cit., pág. 1994;1171.
- 35- Prescott L. F. Op. Cit., pág. 232-233.
- 36- Back David y LÉ Orme Michael. Op. Cit., pág. 475-477.
- 37- Yee Gary y McGuire Timothy. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part I). Clin. Pharmacokinetics. 1990;19(4):322-324.
- 38- Nation Roger, Evans Allan y Milne Robert. Op. Cit., pág. 131-150.
- 39- Blumberg B. Jeffrey. Op. Cit., pág. 34.
- 40- Hansten D. Philip (a). Op. Cit., pág. 46,84,108.
- 41- Idem, pág. 336
- 42- Hansten D. Philip (b). Op. Cit., pág. 1177-1178.
- 43- Porter Roger y Meldrum Brian. Antiepilépticos. En: Farmacología básica y clínica de Katzung 5a. México, El Manual Moderno S. A. 1994;418.
- 44- Hansten D. Philip (a). Op. Cit., pág. 369.
- 45- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 334-336.
- 46- Hansten D. Philip (b). Op. Cit., pág. 1172.
- 47- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 323-324.
- 48- Jonkman Jan y Upton Robert. Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. Clin. Pharmacokinetics. 1984;9:309-329.
- 49- Somogyi Andrew y Muirhead Murray. Pharmacokinetic interactions of cimetidine 1987. Clin. Pharmacokinetics. 1987,12:327-329.
- 50- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 326.
- 51- Somogyi Andrew y Muirhead Murray. Op. Cit., pág. 334-339.
- 52- Porter Roger y Meldrum Brian. Op. Cit., pág. 425.
- 53- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág. 323.
- 54- Edwards David, Bowles Susan, Craig Svensson y Ryback Michael. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. Clin. Pharmacokinetics. 1988;15:194-204.

-
- 55- Thimme von Herrath (editor). Der Arzneimittelbrief. Berlin. 1995;11:81-84.
- 56- Prescott L. F. Op. Cit., pág.235.
- 57- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág.311.
- 58- Milo Gibaldi. Op. Cit., pág.314.
- 59- Hansten D. Philip (a). Op.Cit., pág.180.
- 60- Fichtl Buckhard y Döring Wittich. Op. Cit., pág. 400.
- 61- Rodin Steven y Johnson Brain. Op. Cit., pág. 332-334.
- 62- Blumberg B. Jeffrey. Op. Cit., pág.34.
- 63- Prescott L. F. Op. Cit., pág.225.
- 64- Miners O. John. Op. Cit., pág. 327-344
- 65- Hoffman Brian y Lefkowitz Robert. Antagonistas de los receptores adrenérgicos. En: Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica 8a. México, Editorial Médica Panamericana. 1991; 239.
- 66- Prescott L. F. Op. Cit., pág. 229.
- 67- Caranasos George y Stewart Ronald. Clinically desirable drug interactions. Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol. 1985;25:68.
- 68- Idem,pág. 71.
- 69- Idem, pág. 73-74.
- 70- Jawetz Ernest. Penicilinas y cefalosporinas. En: Farmacología básica y clínica 5a. México, El Manual Moderno S.A. 1994;787-789.
- 71- Clark Wesley, Brater Craig y Johnson Alice. Op. Cit., pág.291.
- 72- Caranasos George y Stewart Ronald. Op. Cit., pág. 84-87.
-

Dirección del Autor: Ronald González Argüello, Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. Apdo Postal 2060 San José. Tel 207-4489.
