

## Uso de medicamentos y mecanismos de interacción

**El uso simultaneo de varios medicamentos en un solo paciente responde a: 1) abundancia de productos en el mercado (20,000 registrados en la SSA), que en ocasiones contienen varios principios activos; 2) tratamiento sintomático de los padecimientos, o atención por varios médicos que no se ponen de acuerdo; 3) coexistencia de varios padecimientos, agudos o crónicos; 4) falta de información farmacológica y de una actitud científica que orienten al médico a tomar decisiones terapéuticas racionales; y, 5) que en la enseñanza de la farmacología se usa el nombre genérico de los fármacos, pero para la prescripción el médico debe recurrir a su nombre comercial y a la propaganda de las firmas farmacéuticas.**

tos en el mercado, el que el médico enfoque más el tratamiento a los síntomas que a la enfermedad en sí, y por último, la existencia de situaciones que necesariamente requieren del uso de varios medicamentos.

**Dr. Rodríguez Carranza** Efectivamente, existe a disposición del médico un número muy elevado de productos farmacéuticos; se estima que, en nuestro país, se tienen aproximadamente veinte mil productos registrados en la SSA. Sin embargo, esto no significa que se trate de productos que contengan principios activos distintos; la diferencia básica entre ellos es el nombre comercial registrado por la casa farmacéutica. Para el

### **Dr. Martín Abreu**

En esta ocasión, nos hemos reunido con el propósito de analizar los problemas que surgen del uso simultáneo de dos o más medicamentos en un mismo paciente, situación que se presenta tanto en la consulta como en la práctica hospitalaria. Para ello, me parece necesario iniciar con el análisis de las condiciones que determinan tal práctica.

**Dr. Herrera** Podríamos considerar tres factores determinantes: la abundancia de produc-

### **Participantes**

**Coordinador, Dr. Luis Martín Abreu**, Profesor de Introducción a la Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

**Dr. Gaudencio Alcántara Sarabia**, Coordinador de Enseñanza, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

**Dr. Emilio Escárzaga Tapia**, Jefe de los Laboratorios Centrales del Hospital General de México, SSA.

**Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca**, Profesor de Farmacología, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

**Dr. Rodolfo Rodríguez Carranza**, Jefe del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

**Dr. Horacio Vidrio López**, Profesor de Farmacología, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

total de productos registrados, se puede calcular burdamente que contienen dos o tres mil principios activos distintos. Cabe señalar que la parte fundamental de la terapéutica medicamentosa podría llevarse a cabo con un número considerablemente más reducido de medicamentos. En otros países, se utilizan aproximadamente trescientos principios activos esenciales; en nuestro medio, considerando las necesidades y tipos de enfermedades más frecuentes, se estima que bastaría una cifra equivalente.

**Dr. Alcántara** Muchos de los productos farmacéuticos son combinaciones medicinales, es decir que la misma preparación farmacéutica a veces reúne dos o más principios activos. Por razones fisiológicas, estas combinaciones medicamentosas son criticables, ya que se basan en el supuesto que todos los sujetos son paralelamente susceptibles a proporciones fijas de los medicamentos.

Considero que la razón más válida, que justifica el uso de mezclas medicamentosas en un paciente, es la coexistencia de enfermedades de etiologías diferentes, que no son susceptibles al mismo principio activo.

Otra causa de la práctica que analizamos es la idea que tiene el propio paciente de que necesita recibir más de un medicamento, y si no lo recibe se siente defraudado.

**Dr. Rodríguez Carranza** Se estima que un paciente con una enfermedad común y corriente recibe en término promedio de uno a cinco principios activos simultáneos, y los pacientes que sufren de alguna enfermedad crónica, a la cual se agrega algún padecimiento agudo, pueden recibir de diez a quince fármacos al mismo tiempo. En la literatura, se encuentran informes de casos que

han llegado a recibir más de treinta medicamentos en forma simultánea.

**Dr. Martín Abreu** Cuando se revisan las razones que obligan a esta práctica, se llega a la conclusión de que sólo en un porcentaje bajo de casos, ésta se justifica, pero que en la mayor parte de ellos, no hay explicación lógica, y el empleo de tantos medicamentos en realidad refleja el mal uso que se hace de ellos. Además, debido al mecanismo poco sistematizado de coordinación en la atención de pacientes, es común que, tanto en la práctica privada como en servicios institucionales, en la consulta externa como los servicios de hospitalización, el paciente afectado de diversos tipos de padecimientos es atendido por varios médicos quienes recetan sin tomar en cuenta lo que han prescrito otros médicos, aunque ello aparezca en el expediente clínico del hospital, que teóricamente debería ser único y estar coordinado. Con mucha frecuencia esto da lugar a que un enfermo tome al mismo tiempo los medicamentos recetados por dos o tres médicos, sin que ellos mismo sepan qué ha prescrito el otro. A esto se debe que se sumen en un mismo paciente muchos medicamentos que absolutamente no se requieren en un momento dado.

**Dr. Herrera** En el hospital General de la SSA, el número de medicamentos empleados varía de acuerdo a la especialidad del servicio. Este número es más considerable en los servicios de medicina interna y en sitios donde el paciente permanece hospitalizado por mucho tiempo. Esto se debe, en primer lugar, a que el paciente hospitalizado se somete a estudio por varios componentes de su enfermedad, y se remite a diversos especialistas, cada uno de los cuales agrega más

medicamentos. En segundo lugar, es frecuente que médicos de guardia, que no tienen la responsabilidad directa del caso, atiendan al paciente cuando éste se queja de alguna molestia, y le agreguen nuevos medicamentos, muchas veces sin tener en cuenta lo que ya está recibiendo.

**Dr. Martín Abreu** Ya vimos que una razón por la cual se administran varios medicamentos es la situación clínica que lo requiere, y en este caso esta práctica está perfectamente justificada. Pero, otra razón del uso simultáneo de varios medicamentos es la falta de supervisión específica sobre el tratamiento medicamentoso que está recibiendo el paciente.

Otra causa, que señalaba el Dr. Herrera, es que mucha de la terapéutica actual intenta primordialmente el alivio básicamente sintomático, ello en cierta forma debido a falta de información farmacológica del médico; de tal manera que, como cuarta causa, podríamos señalar la deficiente información farmacológica del médico. Mucha de la información que recibe el médico en el consultorio, y aun en el hospital, se deriva de la publicidad comercial. ¿Puede esto de alguna manera influir sobre el manejo inadecuado de los fármacos?

**Dr. Rodríguez Carranza** Definitivamente, ésta es una de las causas fundamentales; pero aquí intervienen también otros factores igualmente importantes. En 1976, señalamos una serie de hechos que sugieren que los egresados de las escuelas de medicina no adquieren los conocimientos farmacológicos básicos indispensables ni la actitud científica necesaria para hacer uso racional de los medicamentos en la práctica clínica (*Rev. Fac. Med.* 19(8):2-5, 1976). La falta de un criterio farmacológico sólido facilita el impacto de la información comercial sobre medicamentos, no siempre imparcial, y propicia el uso inadecuado de los mismos. Cabe mencionar que, después de establecer las deficiencias en la formación farmacológica del médico general y analizar cuidadosamente las dificultades que confronta la enseñan-

za de la farmacología en las escuelas de medicina, los profesores del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM elaboraron un programa de trabajo encaminado a superar tales deficiencias. Como parte de ese programa se generó una serie de documentos (Programa por objetivos —Farmacología general. Contenido— Clasificación didáctica de los medicamentos más útiles para el médico general) que fueron puestos a la disposición de las instituciones, de los profesores y de los alumnos. Estos documentos son meros instrumentos que pueden facilitar la enseñanza y el aprendizaje de la farmacología. Marcan los caminos más idóneos para que el estudiante sea capaz de manejar los conceptos y la terminología propios de la disciplina, de comprender, analizar y sintetizar sus aspectos más básicos, y de inferir sus aplicaciones prácticas. Se anticipa que el manejo adecuado de esos documentos, por parte de los profesores y de los alumnos, dará libertad al docente para que procure desarrollar el espíritu inquisitivo, el pensamiento lógico y la actitud crítica de sus estudiantes, es decir formarlos dentro del método científico. El manejo apropiado de la información farmacológica y una actitud científica siempre darán lugar a decisiones terapéuticas racionales.

Sin embargo, hay otros factores que impiden o dificultan el uso racional de los medicamentos. Por ejemplo, en la enseñanza de la farmacología, los medicamentos se designan por su nombre genérico; nombre que también suelen citar los libros de texto y las revistas médicas serias. En el momento de la prescripción, el médico encuentra que los productos comerciales no incluyen en su presentación dicho nombre genérico, por lo que es muy difícil traducir los conocimientos adquiridos en acciones prácticas. En esta situación, el médico tiene que recurrir a la propaganda de casas farmacéuticas que habla ampliamente de las bondades del medicamento, pero rara vez identifica su nombre genérico, aunque sí

suele señalar alguno de sus posibles nombres químicos. En estas condiciones, la identificación del producto activo es ardua y tediosa para el clínico, demasiado atareado para analizar críticamente la literatura que la casa farmacéutica pone a su disposición. Por mucho tiempo, hemos propuesto —sin éxito— que se incorpore el nombre genérico a las etiquetas de los preparados comerciales.

Al estudio de la farmacología, el estudiante dedica un semestre compartido con otras tres materias; durante los ciclos clínicos recibe información sobre medidas terapéuticas específicas. Cuando ya es médico, su principal fuente de información la constituye la literatura médica proporcionada por la industria farmacéutica. Sería conveniente que el médico incluya en su educación continua el aspecto farmacológico y terapéutico.

**Dr. Martín Abreu** ¿Cómo se compara el tiempo que dedica el estudiante al estudio de la farmacología con las horas en que está expuesto a la acción de la información comercial?

**Dr. Alcántara** Sin disponer de datos cuantitativos precisos y completos, pueden inferirse al-

gunas cifras. El tiempo que dedica el estudiante a los aspectos básicos generales de la farmacología es de un semestre, compartido con otras tres materias. Es en realidad un periodo muy breve; pero, por otra parte, en los ciclos clínicos, los estudiantes disponen de mucho más tiempo, ya que reciben información sobre medidas terapéuticas específicas para las diferentes enfermedades de aparatos y sistemas. Desafortunadamente, no hay coordinación satisfactoria con estos ciclos, en que los estudiantes son desafiados a sugerir las medidas terapéuticas específicas para los pacientes. En conclusión podría decirse que el tiempo dedicado al estudio de la asignatura de farmacología es escaso, mientras que el correspondiente a las aplicaciones terapéuticas es más que satisfactorio.

La mayor parte de la información que reciben los estudiantes proviene de sus profesores y de sus fuentes de información; en contraste, cuando ya son médicos e inician

su práctica, esta situación se invierte y la mayor proporción de información que les llega proviene de fuentes no muy imparciales, fundamentalmente de literatura médica proporcionada por la industria farmacéutica; así, la educación continua del médico en aspectos farmacológicos se reduce considerablemente.

**Dr. Herrera** Con mucha frecuencia, ya en los ciclos clínicos, el estudiante de medicina está invadido por información, propaganda y literatura médica distribuida por agentes de los laboratorios, que influye mucho sobre el concepto que va adquiriendo sobre el uso de los productos farmacéuticos.

**Dr. Martín Abreu** ¿Sería posible aprovechar de manera positiva la influencia de la literatura comercial si ésta pudiera estar coordinada con las instituciones de enseñanza, para proporcionar al médico educación continua?

**Dr. Vidrio** Prácticamente, ésta sería la única manera de poder garantizar la educación médica continua. Desgraciadamente, los intereses de la industria farmacéutica no van de acuerdo con esta posibilidad, ya que si se hiciera un esfuerzo coordinado, saldrían a la luz muchas de las deficiencias que hemos señalado, como por ejemplo el de hacer mezclas un tanto irracionales de medicamentos.

**Dr. Escárzaga** Es evidente que los laboratorios tendrían razón al alegar que no es obligación suya colaborar en la educación del médico, pero creo que es necesaria una acción conjunta universitaria y gubernamental para obligarlos a no engañar al médico. La información que imprimen en su literatura, muchas veces presenta datos incompletos, y está orientada a dejar ideas concretas sobre la bondad excelsa del medicamento. En otros países, la literatura se limita a dar información demostrada sobre el producto, o combinaciones de productos, y evita sugerencias orientadas a aumentar su venta.

**Dr. Alcántara** En países con normas más exigentes en relación a la literatura, muchos

laboratorios proporcionan ahí información completa, destacando los peligros de las sustancias y los riesgos de interacción; mientras que la literatura distribuida en México por los mismos laboratorios, acerca del mismo producto que presentan, da una información muy incompleta.

**Dr. Martín Abreu** Dr. Rodríguez Carranza, ¿considera usted que sería útil distribuir de alguna manera la enseñanza de la farmacología a lo largo de todos los ciclos de enseñanza clínica?

**Dr. Rodríguez Carranza** Desde luego, esto sería lo ideal. Ante determinado paciente, se esperan dos tipos de acciones de parte del médico: la diagnóstica, que implica conocimiento profundo de diversas especialidades en el área médica, y la acción terapéutica, que en la mayor parte de los casos requiere del uso de medicamentos. En base a esto, se entiende la necesidad de un programa como el previamente señalado, que enfoque la enseñanza de los aspectos básicos en la farmacología en los ciclos iniciales, y en los siguientes ciclos contemple la revisión y el reforzamiento constante de los conocimientos previamente adquiridos y oriente su aplicación práctica.

Lo anterior debe traducirse en una formación farmacológica más sólida del médico general. Sin embargo, debe quedar bien claro que, si bien corresponde a todos los profesores y de las instituciones del área de la salud tratar de encontrar los mecanismos óptimos para fortalecer los conocimientos sobre farmacología y terapéutica, es obligación del estudiante y del médico aumentar y mantener su interés por todos aquellos aspectos académicos que le den un conocimiento sólido y actualizado para un buen uso de los medicamentos. El nivel científico actual de los conocimientos de farmacología es más que satisfactorio y está a disposición de todo aquél que quiera manejar los medicamentos de manera apropiada, siempre y cuando consulte aquellas fuentes objetivas de información que están a su disposición en hospitales e instituciones.

**Dr. Martín Abreu** **Interacción de medicamentos es la modificación del efecto de un medicamento por la administración simultánea de otro u otros. Hay dos tipos de interacción: 1) sinergismo (sumación, adicción o potenciación); y 2) antagonismo (farmacológico, fisiológico, farmacocinético o bioquímico, y químico).**

Ya analizadas las diversas razones por las cuales el médico utiliza varios medicamentos a un mismo tiempo, revisemos los efectos que tienen en el paciente estos medicamentos.

¿Cómo se define la interacción de medicamentos?

**Dr. Vidrio** Esta interacción puede definirse como la modificación del efecto de un medicamento por la administración simultánea de otro u otros. Sólo en algunos casos aislados, esta práctica da origen a efectos distintos a los de los medicamentos individuales. Por lo general, en una interacción, se observa exacerbación o disminución del efecto terapéutico.

**Dr. Herrera** El concepto de interacción puede comprenderse en forma más extensa, ya que puede referirse a una reacción de un medicamento con algún compuesto químico que tiene lugar dentro o fuera del organismo.

**Dr. Alcántara** Estoy de acuerdo, el concepto de interacción es más amplio y no se limita a medicamentos, ya que los humanos estamos expuestos, insensible e inevitablemente, a muchos compuestos presentes en el medio ambiente, como por ejemplo los insecticidas y otros compuestos contaminantes, que pueden modificar el efecto de los medicamentos.

**Dr. Escárzaga** Abundando sobre el concepto anterior, podríamos mencionar que la administración simultánea de tetraciclina con leche o alimentos con alto contenido de calcio, resulta en una disminución de la absorción de este antimicrobiano.

**Dr. Martín Abreu** Veamos ahora qué tipos de interacción medicamentosa existen, y a qué se refieren.

**Dr. Rodríguez Carranza** Conviene, inicialmente, tratar de aclarar el significado pre-

ciso de los términos que se emplean para describir los diversos tipos de interacción farmacológica, en vista de cierta ambigüedad que se observa en algunos libros de texto.

La administración combinada de dos o más medicamentos puede dar lugar a dos tipos de fenómenos: a) sinergismo, en que la acción combinada de éstos produce un efecto igual o mayor a la suma de los efectos individuales; y, b) antagonismo, o sea aquella situación en que la acción combinada de dos o más medicamentos da origen a un efecto menor a la suma de los efectos individuales.

En el caso del sinergismo, y dependiendo del mecanismo por el que éste tiene lugar, suelen distinguirse tres variedades. La primera de ellas es sumación, que se observa cuando el efecto combinado de dos o más medicamentos es igual a la suma algebraica de sus efectos individuales, y que implica que estos efectos se logran a través de un mecanismo de acción distinto. Ejemplo: la administración de codeína —un analgésico narcótico— y de ácido acetilsalicílico —un analgésico no narcótico. Ambos alivian el dolor, y su uso simultáneo produce efectos que se suman, ya que los narcóticos actúan a nivel de sistema nervioso central, probablemente por activación de los receptores endorfinicos y por liberación de endorfinas; mientras que el ácido acetilsalicílico parece actuar por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La segunda variedad es la adición que también implica que el efecto combinado es igual a la suma de los efectos individuales pero en la que, a diferencia de la sumación, los medicamentos actúan a través del mismo mecanismo. Por ejemplo, si se administran simultáneamente ácido acetilsalicílico y fenilbutazona, ambos logran su efecto antiinflamatorio o analgésico por inhibición de la síntesis de prostaglandina.

Por último, el término potenciación indica aquella situación en que el efecto combinado de dos o más medicamentos es mayor

que la suma de los efectos individuales. En este caso, la interacción es básicamente de tipo farmacocinético, o sea que de alguna manera el fármaco sinergista aumenta el efecto de un segundo fármaco por alteración de sus mecanismos de absorción, distribución, biotransformación o eliminación. Aquí, podemos proponer el ejemplo de la administración de un inhibidor de la MAO conjuntamente con tiramina. El primer medicamento impide que el segundo se metabolice, por lo que los efectos de la tiramina serán considerablemente superiores.

En el caso del antagonismo, se distinguen también varios mecanismos. El primero es el farmacológico, que implica que el efecto resultante es menor que la suma de los efectos individuales porque los medicamentos compiten a nivel del mismo receptor. Por ejemplo, la histamina —el agonista— y la difenhidramina —el antagonista— compiten por el mismo receptor y el efecto de la primera disminuye cuando la segunda impide su unión al receptor.

El antagonismo fisiológico se presenta cuando dos agonistas, que actúan en diferentes sitios, se anulan uno al otro al producir efectos opuestos en un mismo sistema fisiológico. Por ejemplo, la histamina produce caída de la presión arterial por vasodilatación, la norepinefrina aumento de la presión arterial por vasoconstricción. Cada uno de estos fármacos actúa a través de sus propios receptores, y su efecto combinado sobre la presión arterial será el resultado neto de dos acciones opuestas.

El antagonismo farmacocinético o bioquímico es contrario al fenómeno de potenciación, y se observa cuando los efectos de un medicamento disminuyen por la administración simultánea de un segundo, que altera su farmacocinética y disminuye su disponibilidad en el sitio de acción en pacientes que han estado recibiendo barbitúricos. El barbitúrico es un inductor enzimático que disminuye notablemente el efecto de los anticoagulantes por inducción enzimática.

El antagonismo químico es una reacción

simple entre un agonista y un antagonista para formar un complejo inerte. Por ejemplo, el efecto anticoagulante de la heparina desaparece cuando se combina con protamina.

**Dr. Alcántara** También podría agregarse otro posible mecanismo de potenciación: aquél que requiere que la estructura final de un compuesto, o de su receptor, se modifique por la administración de otro, de tal manera que resulte más eficiente la unión del medicamento con su sitio de acción; esto sucede, por ejemplo, con las enzimas cuya estructura se modifica sensiblemente por cofactores que facilitan su acción. Algunas interacciones entre tranquilizantes e hipnóticos parecen explicarse por modificación de la susceptibilidad del receptor en el sitio de acción.

**Hay interacciones benéficas que se aprovechan para lograr mejores resultados terapéuticos, y otras adversas que el médico debe conocer y tener en cuenta para no hacer correr riesgos a sus pacientes. Un buen conocimiento de farmacocinética permite prever y evitar las reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico. La frecuencia de interacciones medicamentosas aumenta en proporción al número de medicamentos administrados: 4.2% para 5 productos simultáneos, y 7.4% para 10 productos.**

**Dr. Martín Abreu**

De lo anterior resulta que existen interacciones benéficas y otras adversas.

**Dr. Vidrio** Una interacción que se aprovecha con mucha frecuencia es la de un diurético con un antihipertensivo. De hecho, los diuréticos tienen acción antihipertensiva por sí solos, pero en este caso más bien se aprovecha

la facultad que tienen de aumentar el efecto de cualquier antihipertensivo, independientemente de su mecanismo de acción. Se supone que, en este caso, el diurético actúa por disminución del volumen plasmático, lo que hace al paciente más sensible a la acción de la otra droga.

Pero, en ocasiones, cuando el médico carece de la información adecuada, esta interacción deseable puede volverse ad-

versa, como en el caso de un paciente tratado con un bloqueador adrenérgico y cuya presión se controla adecuadamente. Al añadirse un diurético al tratamiento, puede ocasionarse hipotensión de graves consecuencias.

**Dr. Alcántara** Creo que muchas interacciones se califican de adversas por ser inesperadas, debido a que por anticipado se desconocen los efectos de la asociación de las sustancias. Tengo la impresión que cualquier mezcla de sustancias que provoque una interacción —si ésta se estudia y caracteriza— tiene la posibilidad de usarse para obtener efectos benéficos.

**Dr. Escárzaga** Un ejemplo de asociación inconveniente es la de aminoglucósidos con diuréticos, ya que la acción diurética determina la eliminación rápida del aminoglucósido, disminuyendo excesivamente las concentraciones serosas de este antimicrobiano con reducción del efecto terapéutico. Al mismo tiempo, sin que sepamos por qué, se sabe que la asociación de aminoglucósidos con ácido etacrínico o furosemida, aumenta considerablemente los riesgos de toxicidad a la audición y al equilibrio. En este caso, existe interacción dañina por parte de los dos medicamentos.

**Dr. Herrera** Aquí cabe destacar que el peligro básico no reside en la interacción de medicamentos, sino en que el médico desconozca que ésta existe.

Por otra parte, se ha visto que varias situaciones influyen para que el médico no tenga en cuenta estas interacciones. Una de ellas es la poca información que suele tener sobre las interacciones en general; pero, también ello puede deberse a la tendencia del médico a atribuir la aparición de nuevos síntomas a la enfermedad o a su evolución, y no a un efecto de la terapéutica. Esto determina que muchas veces vuelva a utilizar el mismo medicamento para eliminar este nuevo síntoma. Otra posibilidad, es que el médico atribuya estas respuestas a idiosincrasia.

Un factor fundamental en estos proble-

mas es el poco interés que dedica el médico a los conceptos de farmacocinética que le darían gran capacidad para identificar interacciones. Otro problema reside en el número considerable de compuestos capaces de desencadenar las interacciones medicamentosas. Por último, conviene señalar que, en las interacciones, ocurre que hay que determinar cuál es su importancia, ya que muchas de ellas no tienen significado relevante en la clínica.

**Dr. Rodríguez Carranza** Quisiera subrayar que lo importante de las interacciones farmacológicas son sus implicaciones clínicas, y también que el nivel de conocimientos actuales sobre la farmacología de los medicamentos específicos permite predecir y aprovechar las interacciones de tipo suma-ción y adición, así como las de tipo farmacológico y fisiológico. Lo que resulta difícil predecir son las interacciones sinergistas y antagonistas de tipo farmacocinético, siendo éstas las causantes de las reacciones adversas más frecuentes y graves.

Cabe recordar que cada año se introduce al mercado un número considerable de medicamentos —algunos estructuralmente originales, y la mayoría de ellos sólo variantes químicas sencillas de la estructura de medicamentos ya en uso—, pero que todos los casos ameritan un estudio de su interacción con los demás medicamentos disponibles, y que esto es prácticamente imposible. Muchas de las interacciones se identifican después de varios años de uso de los medicamentos, y con cierta frecuencia por las reacciones adversas que se observan en los pacientes. La identificación oportuna de las interacciones y el conocimiento de las mismas por parte del médico permiten disminuir el riesgo para el paciente y su aprovechamiento en situaciones específicas.

**Dr. Escárzaga** Me parece sumamente importante que esa información llegue a todos los médicos para que no administren los medicamentos como muchas veces lo hacen, sino que tomen en cuenta la existencia

de esas posibilidades de interacción y calculen el riesgo, sopesando el posible beneficio y la yatrogenia.

**Dr. Herrera** El porcentaje de pacientes que presentan interacciones medicamentosas aumenta en forma paralela al número de medicamentos administrados; así, cuando se administran cinco productos simultáneos éste es de 4.2 por ciento, mientras que si se dan de 6 a 10 productos se eleva a 7.4 por ciento. Estas cifras pueden dar idea al médico del riesgo que implica para sus pacientes el utilizar la polifarmacia, y con ello, obligarlo a tener en cuenta este riesgo y ser extremadamente cuidadoso cuando trata casos que requieren la administración de varios medicamentos.

**Dr. Martín Abreu** ¿Sería útil que, en las cajas de los medicamentos, apareciera la información sobre el tipo de interacción que puede provocar?

**Dr. Escárzaga** Definitivamente, sería de gran utilidad. Es algo por lo que muchas personas han propugnado sin éxito hasta ahora. Los medicamentos deberían llevar en un sitio visible, y con letra de tamaño legible, una observación acerca de las interacciones que puede tener el producto con los medicamentos de uso más frecuente.

**Dr. Martín Abreu** La interacción puede ocurrir a diversos niveles: 1) fuera del organismo, 2) en la vía de administración, 3) en la distribución, 4) en el sitio de biotransformación, 5) en las vías de eliminación, y 6) en el receptor. El primer tipo de interacción puede tener lugar en la forma farmacéutica, por fallas en la elaboración o en el almacenamiento, o en el momento de la administración, al mezclar el producto con otro o con una solución incompatible.

**Dr. Herrera** Son varios los niveles en donde ocurren las interacciones: 1) fuera del organismo, principalmente en la forma farmacéutica; 2) en la vía de administración, 3) a nivel de distribución; 4) en el sitio de biotransformación o sea a nivel de metabolismo de

**Fig. 1 Interacciones en el tubo digestivo**

Compuestos	Efecto	Mecanismo
1. HCl+Al (OH) <sub>3</sub>	Neutralización	Químico
2. Tetraciclinas y calcio	↓ Absorción	Quelación
3. Antiácidos   Fenilbutazona Sulfonamidas Barbitúricos Anticoagulantes INH Ampicilina	↓ Absorción	↓ Proporción no disociada
4. Cumarinas + Antibióticos	↑ Anticoagulante	↓ Síntesis de vitamina K (flora)
5. Purinas + Análogos	↓ Absorción análogos	Competencia transporte activo
6. Neomicina   Ácidos biliares Colesterol Vitamina	↓ Absorción	↓ Formación de micelas
7. Colchicina - B12	↓ Absorción B12	Efecto tóxico mucosa (malabsorción)
8. Propantilina   Paracetamol Tetraciclina Pivampicilina	↓ Absorción	↓ Vaciamiento gástrico
9. Metoclopramida   Paracetamol Tetraciclina Pivampicilina	↑ Absorción	↑ Vaciamiento gástrico

la droga; 5) en las vías de eliminación; 6) a nivel de receptor.

**Dr. Martín Abreu** Veamos ahora cuáles son las posibilidades de interacción en el primer nivel, es decir, fuera del organismo.

**Dr. Vidrio** Aunque esto sale algo del contexto de nuestro tema, es importante que el médico conozca las condiciones que se requieren para la conservación de los productos, y que éstos deben someterse a cierto control de calidad antes que lleguen a manos del paciente, ya que en muchas ocasiones puede haber serios errores de fabricación, de envase o de almacenamiento de los productos.

**Dr. Rodríguez Carranza** Este problema de interacción fuera del organismo, espe-

cíficamente en la formulación farmacéutica, fue muy importante hace algunos años. Con el nivel de desarrollo que ha alcanzado ahora la tecnología farmacéutica, el problema se ha reducido significativamente. Sin embargo, es importante que el médico conozca que hay situaciones específicas en las que puede llevarse a cabo esta interacción. Por ejemplo, puede haber interacción entre el fármaco que debe inyectarse por vía endovenosa y la solución con la que se mezcla, o entre dos fármacos contenidos en la misma solución; en ambos casos, se puede degradar el o los principios activos y, por ende, provocar disminución o pérdida de su actividad terapéutica, e inclusive dar lugar a productos con efectos tóxicos

Algunas de estas interacciones pueden descubrirse por un cambio en la coloración y enturbiamiento de la solución, o por precipitación de los componentes; otras, sin embargo, se presentan sin modificaciones en la apariencia de los líquidos.

Otra posibilidad de interacción *in vitro*, que afortunadamente se ve menos cada día, es aquella que se presenta cuando se mezclan dos productos en una misma jeringa.

**Dr. Escárzaga** En la tabla que se refiere a incompatibilidades fisicoquímicas, hay anotaciones en cuanto al tiempo durante el cual permanece activa la mezcla. Por ejemplo, cuando se administra ampicilina en solución de dextrosa al 5 por ciento, este antibiótico sólo permanece activo durante dos a cuatro horas. Así, cuando un médico decide administrar en solución de dextrosa la dosis total de ampicilina para veinticuatro horas, y la aplica en goteo lento, resulta que después de dos a cuatro horas, la ampicilina ya lleva un grado de inactivación muy importante.

**La interacción en la vía de administración se presenta principalmente en la oral en la que suele reducirse la biodisponibilidad del fármaco al tomar éste contacto con los diversos medios del tubo digestivo.**

**Dr. Martín Abreu** Pasando ahora al segundo nivel que se refiere a la vía de administración, vemos que la que se utiliza con mayor frecuencia es la

oral, pudiéndose presentar interacciones desde la toma del medicamento hasta su absorción y metabolismo. Un mecanismo que impide la absorción intestinal del medicamento —porque no da tiempo de que ello ocurra—, es el peristaltismo acelerado, como sucede en la diarrea. En otras ocasiones, la interacción tiene lugar a nivel de los mecanismos de absorción, reduciendo o aumentando ese proceso. Por ejemplo, cuando se administran barbitúricos junto con cumarínicos, se reduce la absorción de estos últimos.

En otros casos, la administración de medicamentos con alimentos altera su biodisponi-

bilidad: en el caso de la tetraciclina la reduce, mientras que en el de la riboflavina la aumenta. El administrar determinados medicamentos con grasas suele aumentar su absorción, como es el caso de la griseofulvina o el tetraetileno; aun cuando este último actualmente se usa poco, debe recordarse que su absorción conduce a procesos tóxicos.

Algunos compuestos se absorben fundamentalmente en el estómago; tal es el caso de aquéllos que se comportan como ácidos débiles, se observa que la presencia de alimentos o de antiácidos puede reducir su velocidad de absorción. Lo mismo sucede cuando se administran simultáneamente con medicamentos que modifican la velocidad del vaciamiento gástrico. Por ejemplo, los anticolinérgicos que disminuyen esta velocidad de vaciamiento aumentan la absorción de esos compuestos, mientras que la metoclopramida, al acelerar este vaciamiento, disminuye su absorción.

Cuando se alcaliniza el medio gástrico, se dificulta la absorción local de medicamentos que se aprovechan mejor en medio ácido, como la nitrofurantoina, las sulfonamidas, el fenobarbital y el ácido nalidíxico.

Otro tipo de interacción es la que se origina por alteraciones de la flora intestinal, como la que resulta del uso de antibióticos de amplio espectro, y que disminuye la absorción de vitamina K. Al faltar esta vitamina, la acción de los cumarínicos se hace más intensa.

También en el tubo digestivo, puede tener lugar una interacción de tipo químico entre medicamentos que se toman juntos. Ejemplos de este tipo de interacción son el mejor aprovechamiento de la rifamicina o la isoniacida cuando se administra al mismo tiempo ácido paraminosalicílico; la inutilización de la tetraciclina por compuestos de calcio, magnesio, aluminio, hierro y bicarbonato; la mayor absorción de la sulfadiazina con hidróxido de magnesio.

**Dr. Rodríguez Carranza** Conviene aclarar

**Fig. 2 Posibles mecanismos de interacción en la absorción de drogas**

1. Efecto del pH sobre la disolución o ionización
2. Cambios en la motilidad gastrointestinal y en el vaciamiento gástrico
3. Formación de complejos, quelatos
4. Interferencia con el transporte activo
5. Ruptura de micelas
6. Cambios en el flujo sanguíneo portal
7. Efectos tóxicos sobre la mucosa gastrointestinal
8. Cambios en el volumen, composición y viscosidad de las secreciones
9. Efectos sobre la mucosa y el metabolismo de drogas por las bacterias
10. Cambios en la permeabilidad de membranas

que la mayor parte de las interacciones a nivel de tubo digestivo dan lugar a disminución de la biodisponibilidad del medicamento, y no a interacción a nivel de los mecanismos de absorción.

**Dr. Alcántara** Compuestos de uso muy frecuente como son los esteroides, anticonceptivos, o algunos antiepilépticos como la difenilhidantoina impiden la absorción de ácido fólico, lo que con frecuencia puede dar lugar a anemias nutricionales.

**La interacción a nivel de los mecanismos de distribución se realiza por desplazamiento de un fármaco por otro en su sitio de unión a las proteínas plasmáticas. Esto tiene como resultado mayor disponibilidad del fármaco desplazado que ya queda en forma libre farmacológicamente activa.**

**Dr. Martín Abreu** Pasemos ahora a la interacción a nivel de los mecanismos de distribución.

**Dr. Vidrio** En términos generales, el mecanismo de interacción a ese nivel es por desplazamiento de un

medicamento por otro en el sitio de unión a las proteínas. O sea que estos medica-

mentos, una vez que se absorben, en mayor o menor grado según sus características fisicoquímicas, están unidos a proteínas plasmáticas. Cuando se administra un segundo medicamento, es posible que éste desplace al primero de su sitio de unión a la proteína. Esto tiene como resultado mayor disponibilidad para actuar del medicamento desplazado, el cual en la forma libre puede tener mayores efectos.

**Dr. Rodríguez Carranza** Este tipo de interacción es de los mejor estudiados, y hay ejemplos muy demostrativos del daño que puede provocar. Hay algunos medicamentos cuyo porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas —principalmente albúminas—, es muy elevado, y la administración simultánea de otro los puede desplazar de su sitio de unión a las proteínas. Por ejemplo, la fenilbutazona desplaza con facilidad a los salicilatos, penicilina, sulfonamidas, bishidroxycumarina, warfarina, tolbutamida, etc. En algunos casos, el aumento de la eficacia del fármaco desplazado no tiene importancia clínica; pero en otros, este tipo de interacción da lugar a consecuencias graves, como en el caso de los anticoagulantes y los antidiabéticos, cuyas dosis tienen que ajustarse cuidadosamente en cada paciente. Tomemos, por ejemplo, el caso de la warfarina: normalmente el 98 por ciento de este fármaco está unido a proteínas, y el efecto terapéutico se deriva de aproximadamente dos por ciento de la dosis administrada. Si otra droga compite con la warfarina por el sitio de una proteína, y reduce de 98 a 96 por ciento esa unión, automáticamente se duplica la concentración plasmática de warfarina farmacológicamente activa.

**Dr. Vidrio** Ejemplo similar es lo que ocurre en pacientes con alguna alteración hematológica que reciben metotrexato pero que al mismo tiempo, por su patología característica, presentan labilidad especial a las infecciones y necesitan recibir antimicrobianos, entre ellos las sulfonamidas. La administración simultánea de sulfonamidas y

Fig. 3 Interacción en el enlace a albúmina

Compuestos	Efecto
Salicilatos - Bilirrubina indirecta	↑ Bilirrubina libre (kernicterus)
Sulfonamidas Bishidroxicumarina   Tolbutamida	Hipoglucemia
Aspirina Fenilbutazona Indometacina   Anticoagulante Cumarínico	↑ Efecto anticoagulante
Hidrato de cloral — Warfarina	↑ Efecto anticoagulante
Aspirina — Metotrexato	↑ Toxicidad del metotrexato
Clofibrato — Bishidroxicumarina	↑ Efecto anticoagulante

metotrexato determina un aumento considerable de la toxicidad de este último, produciéndose un efecto equivalente a la duplicación o triplicación de los niveles del medicamento libre en plasma y tejidos; esta sobredosis relativa lleva al paciente a estados de intoxicación muy graves.

**Dr. Herrera** Otro ejemplo de este tipo de interacción por desplazamiento de la droga se refiere a la bilirrubina indirecta, la cual está enlazada en gran parte a la albúmina. En el recién nacido, cuando se usan medicamentos con vitamina K o antitérmicos, gran parte de esta bilirrubina se desplaza y, aunque no se modifiquen los niveles totales de bilirrubina, aumentan los niveles de bilirrubina indirecta libre, ésta pasa al sistema nervioso central y puede desencadenar un cuadro de kernicterus.

**Dr. Alcántara** La digitoxina es otra sustancia que se enlaza en un porcentaje mayor del 90 por ciento a las proteínas del plasma y, cuando la desplazan sulfonamidas o analgésicos, se crean problemas muy serios de toxicidad por digital en el paciente. No sólo los medicamentos son desplazables de proteínas y sitios de fijación tisular, sino también otras sustancias como mediadores, neurotransmisores y hormonas. También puede haber interacción de la sustancia ad-

ministrada con otras sustancias endógenas, y es la sustancia liberada en mayor proporción la que tiene efectos más acentuados.

**Dr. Martín Abreu** La interacción a nivel de biotransformación es de dos tipos, ya sea que ésta aumente (inducción enzimática), lo que reduce la actividad farmacológica del compuesto, y al mismo tiempo su toxicidad; o que disminuya (inhibición enzimática), produciendo el efecto inverso al anterior con efectos más intensos y mayores riesgos de toxicidad.

Un punto muy importante es el que se refiere a las posibilidades de interacción en el nivel de biotransformación de drogas, es decir, en el nivel celular, donde el hígado participa principalmente, alterando (inducción enzimática).

**Dr. Herrera** En primer lugar, cabe considerar lo que implica el proceso de biotransformación. Los compuestos que tienen la capacidad de atravesar las membranas tisulares generalmente no son polares, y pueden difundir a través de la porción lipoprotéica de las membranas. Es necesario modificar esta propiedad fisicoquímica de los compuestos para permitir su eliminación. La modificación de la estructura química y de las propiedades fisicoquímicas del compuesto, modifica también su activi-

**Fig. 4 Interacción en el metabolismo de drogas  
Inducción enzimática**

Drogas		Efecto
Fenobarbital	Fenilbutazona, Warfarina, DPH, Testosterona, Progesterona, Cortisol, Griseofulvina, Estradiol, Digitoxina, Cloranfenicol	↓ Efecto de las drogas de la segunda columna
Clorclicicina	Corticoides y hormonas sexuales y esteroides	
Meprobamato Griseofulvina Haloperidol Glutetimida	Warfarina	
Alcohol	Tolbutamida	
Drogas que induce su metabolismo	Aminopirina - Clorclicicina - Clordiacepóxido - CPZ - DDT Fenilbutazona - Glutetimida - Meprobamato - Tolbutamida - Probenecid	

dad farmacológica desde el punto de vista cuantitativo, lo cual influye en la duración del efecto farmacológico.

En cuanto a la interacción de drogas sobre la capacidad de biotransformación, existen dos posibilidades: la primera es que ésta aumente, fenómeno que se identifica con el nombre de inducción enzimática; y la segunda es que ésta se reduzca, lo cual se conoce como inhibición enzimática. En el primer caso, o sea el de inducción enzimática, disminuye la actividad farmacológica por reducción de la intensidad y duración de su acción, y de ahí los beneficios terapéuticos que puedan ofrecerse al paciente. Entre los diversos compuestos que tienen esta capacidad, pueden considerarse medicamentos como barbitúricos y anticonvulsivantes, y sustancias como el tabaco, el insecticida DDT, y otros contaminantes ambientales. En el segundo caso, el efecto es el inverso del anterior, ya que al no modificarse la estructura química del compuesto, éste permanece más tiempo en el organismo, siendo sus efectos más intensos y mayores sus riesgos de toxicidad.

El médico puede tener una idea sobre la

posibilidad de que se presente inducción o inhibición enzimática en un paciente si le pregunta cuidadosamente a éste sobre el uso de ciertos medicamentos, ya sea por automedicación o por necesidades terapéuticas, principalmente tratándose de personas con enfermedades crónicas como diabetes o epilepsia, o que utilicen anticonceptivos orales.

**Dr. Martín Abreu** Dr. Alcántara, ¿podría usted ampliar la información sobre inducción enzimática por sustancias insecticidas?

**Dr. Alcántara** Se ha comprobado que muchas sustancias insecticidas de síntesis, en particular los clorados, tienen la capacidad de inducción enzimática. El hombre, de manera involuntaria e inevitable, acumula en su organismo grandes cantidades de estas sustancias a través de una cadena alimenticia biológica que comienza en las bacterias y, pasando por diversas especies, acaba en los vertebrados que el hombre utiliza para su alimentación. En ocasiones, ocurre un fenómeno donde se conjugan dos modalidades de interacción: cuando una persona adelgaza muy rápidamente, a consecuencia de un tratamiento medicamentoso, pueden

**Fig. 5 Interacción en el metabolismo de drogas:  
Inhibición enzimática**

Compuestos		Efecto
Cloranfenicol	Tolbutamida, DPH, Cumarínicos, Ciclofosfamida	↑ Del efecto de la 2a. droga
Fenilbutazona Sulfafenasol Sulfonamidas	Tolbutamida	↑ Del efecto de la 2a. droga
Disulfiran INH PAS	Difenilhidantoína	Síntomas cerebelosos
Fenilbutazona	DPH	Vértigo, anorexia
Disulfiran	Etanol Warfarina	
Tranilcipromina (IMAO)	Tiramina	↑ Efecto vasopresor
Cloranfenicol	Toxoide diftérico o tetánico	↓ Respuesta inmune
Alopurinol	Antipirina	↑ T 1/2 antipirina

liberarse en su organismo cantidades elevadas de DDT y de sus metabolitos que son sustancias tóxicas, y aparte, puede modificarse de manera considerable la acción de los diversos medicamentos que se le estén administrando, por la inducción enzimática del insecticida.

**La interacción en las vías de eliminación se realiza por interferencia con los mecanismos de difusión o con los de transporte, por lo que el compuesto permanece circulando más tiempo por el organismo. Esto permite lograr concentraciones séricas más elevadas y por mayor tiempo, y de ahí, mayores efectos terapéuticos con dosis más bajas, pero también aumentan los riesgos de toxicidad.**

**Dr. Martín Abreu**

La interacción a nivel de las vías de eliminación es muy importante; de hecho, este nivel es de los más socorridos por el clínico, cuando desea favorecer la acción de ciertos medicamentos; ejemplo clásico es la utilización del probenecid, que retarda la eliminación de las

penicilinas permitiendo su acción por mayor tiempo en el organismo.

**Dr. Alcántara** La inmensa mayoría de los medicamentos se eliminan por mecanismos de difusión, pero otros muchos lo hacen por mecanismos de transporte. Una manera específica de interferir en la eliminación de algunos compuestos es el uso de probenecid que interfiere con el transporte de aniones. Esto puede ayudar a la retención de algunos aniones importantes en la clínica, como es la penicilina, o por el contrario, ya que también se afectan los mecanismos de transporte para la reabsorción de esos compuestos, favorecer la eliminación de alguna sustancia aniónica. Ambos efectos dependen de la manipulación de las dosis de probenecid. También, de manera indirecta, se puede regular intencionalmente la persistencia de algún compuesto presente en el organismo influyendo sobre el flujo plasmático a determinados órganos. Esto en ocasiones implica el riesgo de lesión por interferencia de

**Fig. 6 Interacción por alteración en el equilibrio electrolítico**

Compuestos		Efecto
Digital	Tiacidas Calcio	↑ Toxicidad digitálica
Tiacidas	Curare	↑ Efecto del curare
Mercuriales	Cloruro de amonio	↑ Diuresis
Mercuriales	Alcalinizantes	↓ Diuresis

la función de órganos importantes para la secreción de sustancias como son el riñón y el hígado. Estas sustancias, con acción general nefrotóxica o hepatotóxica, interfieren con la eliminación de muchos compuestos y pueden generar reacciones adversas.

**Dr. Herrera** A nivel renal, los productos pueden encontrarse en parte como metabolitos inactivos, pero un número considerable de los que se eliminan por vía renal lo hacen en forma activa, como es el caso con muchos antibióticos. Aquí reside la importancia de la interacción cuando el compuesto permanece circulando más tiempo en el organismo por estar inhibida su eliminación. Esto no sólo debe tenerse en cuenta por la presencia más prolongada del medicamento, sino por las condiciones patológicas que pueden alterar la función renal.

**Dr. Escárzaga** Cabe recordar que el médico debe ser prudente cuando administra productos que se eliminan por el hígado a personas con problemas hepáticos en quienes esta vía de eliminación se encuentra bloqueada.

**Dr. Herrera** Cuando algunos fármacos que se eliminan por vía biliar en forma de compuesto inactivo —generalmente como glucurónidos— llegan al intestino, la flora local hidroliza este complejo conjugado transformándolo en su forma activa libre, la que se reabsorbe, por lo que la eliminación real del producto es muy baja. Este ciclo enterohepático de excreción-reabsorción se relaciona con los efectos tóxicos de algunos compuestos.

**Dr. Rodríguez Carranza** El pH urinario influye tanto en la reabsorción como en la eliminación de los medicamentos, y esto se traduce por aumento o disminución en la intensidad y en la duración de su efecto. En forma concreta, puede decirse que las sustancias alcalinizantes facilitan la eliminación de los ácidos débiles, como en el caso del fenobarbital y de la estreptomina, siendo ésta una de las interacciones que puede aprovecharse en el caso de intoxicación por alguna de estas sustancias. Por otro lado, las sustancias que acidifican la orina facilitan la eliminación de las bases débiles, como las anfetaminas y la procaína, y desde luego en un momento dado, esta interacción también puede aprovecharse en beneficio del paciente.

**Dr. Escárzaga** Estas interacciones son de gran utilidad en la clínica cuando se aprovechan adecuadamente. La administración simultánea de probenecid con todos los tipos de penicilinas y cefalosporinas hace que, por competencia aniónica, se retenga el antimicrobiano obteniéndose concentraciones séricas más elevadas por tiempo más prolongado. Esto es una gran ventaja económica ya que a dosis menores, se obtienen efectos terapéuticos similares, naturalmente siempre y cuando la bacteria causante sea susceptible a estos medicamentos en esas concentraciones.

Respecto a lo que decía el Dr. Rodríguez Carranza sobre el pH, vemos que éste puede utilizarse para favorecer la actividad de algunos compuestos. Por ejemplo, en el caso

Fig. 7 Interacción en la eliminación renal

Compuestos		Efecto
Aspirina	Probenecid	↓ Uricosúrico
Aspirina	Metotrexato	↓ Eliminación del metotrexato
Acetohexamida (Hidroxihexamida)	Fenilbutazona	↑ Hipoglicemia
Fenobarbital	Bicarbonato	↑ Eliminación del fenobarbital
Quinidina	Acetazolamida Bicarbonato Tiacidas	↑ Reabsorción tubular y toxicidad de la quinina
Penicilina	Probenecid	↑ T $\frac{1}{2}$ penicilina

de la mandelamina, el mantener un pH urinario bajo permite que se transforme el producto alcanzando una actividad del tipo del formol, o sea de una medicación antimicrobiana de amplio espectro. Dependiendo del sistema que se quiera elegir, puede acidificarse la orina con fármacos o con productos ácidos de la alimentación diaria. De no acidificarse la orina, no se aprovecha a su máximo la actividad antimicrobiana del producto.

**Dr. Rodríguez Carranza** Cabe aclarar que algunas interacciones farmacológicas son muy complejas y que, en ciertos casos, será necesario tomar en cuenta otros procesos para disminuir el riesgo de reacciones adversas. Por ejemplo, con la administración simultánea de penicilina y probenecid, cabe considerar que también se puede alterar la eliminación de ácido úrico.

**Dr. Alcántara** El probenecid tiene la capacidad de inhibir los mecanismos de reabsorción y secreción de ácido úrico. En dosis consideradas bajas, sólo inhibe la secreción, lo que da lugar a hiperuricemia; pero a dosis más altas, interfiere a la vez con la secreción y la reabsorción y, como el componente de reabsorción es mayor, el resultado global es la eliminación de ácido úrico. También puede ocurrir que se produzca secreción activa de aniones a nivel biliar.

**Dr. Martín Abreu** El último tipo de interacción tiene lugar a nivel del receptor, donde el compuesto de mayor afinidad (antagonista) compete con el mismo receptor de otro compuesto de menor afinidad (agonista) reduciendo sus efectos. El agonista es una sustancia que genera efecto farmacológico detectable mientras que el antagonista no produce respuesta. Esta interacción se utiliza para combatir intoxicaciones.

**Dr. Vidrio** Aquí

mencionaría un tipo de interacción que no tanto tiene lugar a nivel de receptor, sino en el sitio de acción de drogas cardiovasculares.

La interacción más frecuente tiene lugar cuando se administran simultáneamente diuréticos con digitálicos. Es sabido que los diuréticos reducen los niveles de potasio; y, como esto también tiene lugar en la fibra cardíaca, ésta se sensibiliza a la acción de los digitálicos con aumento del automatismo, lo cual produce arritmias cardíacas, complicación de gran riesgo. Esta en realidad es una interacción en el sitio de acción, el que en este caso es la fibra miocárdica. Otro ejemplo es la interacción de drogas como la guanetidina y los antidepresores tricíclicos. Para actuar, la guanetidina necesita ser captada por la terminación nerviosa, que es el sitio donde ejerce su acción bloqueadora de la transmisión

**Fig. 8 Interacción por captación en la neurona adrenérgica**

Compuestos		Efecto
1. Tricíclicos	Guanetidina	↓ Efecto de guanetidina
2. Amfetamina	Guanetidina	Crísis hipertensiva
3. Reserpina	Anestésicos	Hipotensión
4. Fenotiazinas	Guanetidina	↓ Efecto de guanetidina

simpática. Al inhibir este proceso de captación, la imipramina antagoniza el efecto antihipertensivo de la guanetidina.

**Dr. Rodríguez Carranza** Las interacciones farmacológicas también pueden presentarse a nivel del receptor mismo. Sabemos que, para que un fármaco produzca determinado efecto, es necesaria su interacción con sitios especializados del organismo que se han definido como receptores; y que la formación del complejo droga-receptor da lugar a una serie de eventos que finalmente traduce el efecto farmacológico. Aun cuando el efecto de algunos fármacos (anestésicos generales) no depende básicamente de su complementariedad estructural con la molécula del sistema biológico (receptor), en la mayor parte de los casos ésta es la acción básica para el efecto farmacológico.

La capacidad que tiene un fármaco para unirse a un receptor se conoce como afinidad. Si un fármaco que se une a determinado receptor coincide en el organismo con otro que tiene la misma capacidad, el resultado final depende fundamentalmente de cuál de los fármacos tiene mayor afinidad por el receptor. En muchas áreas de la farmacología existen ejemplos claros de sustancias que, al competir por el mismo receptor, producen una disminución de los efectos del llamado agonista por la sustancia que se define como antagonista. Es agonista la sustancia que, además de ser capaz de unirse a un receptor, produce un efecto farmacológico detectable; y por antagonista, aquella sustancia que tiene la capacidad de unirse a un receptor, pero cuya interacción

no genera al evento biológico que se conoce como respuesta. De esta manera, pueden presentarse muchísimas interacciones, sobre todo de sustancias que tienen propiedades fisicoquímicas muy semejantes, pero cuyas pequeñas variaciones en la estructura química dan lugar a que se comporten como agonistas, o como antagonistas o bien, como agonistas parciales. Ejemplos claros de interacción a nivel del receptor son: acetilcolina-atropina e histamina-difenhidramina.

**Dr. Alcántara** Ejemplos de interacciones deseables a nivel de receptor son las de muchos compuestos que se utilizan como antidotos en intoxicaciones tales como la naloxona para la depresión respiratoria producida por narcóticos opiáceos, los reactivadores de colinesterasa inhibida por insecticidas organofosforados, o bien el uso de algunos agentes como el BAL que desplazan metales que se han unido a los grupos SH de las proteínas, facilitando así su eliminación y anulando sus efectos tóxicos.

**Dr. Escárzaga** En el mismo contexto, cabe señalar la administración de aminoglucósidos, que disminuye la liberación de acetilcolina en terminaciones nerviosas, y la administración simultánea de aminoglucósidos con relajantes de la fibra muscular lo que da lugar a potenciación en el efecto de este último fármaco. Esta última interacción puede llegar a producir parálisis respiratoria; por ejemplo, es lo que sucede en un paciente que ha sufrido una intervención quirúrgica y en quien se pasa por alto que está recibiendo drogas relajantes y se le administran

Fig. 9 Interacción a nivel del receptor

Compuestos		Efecto
1. Cumarinas -	Vitamina K	↓ Efecto anticoagulante
2. Curare	Aminoglucósidos	↑ Relajante
3. Cloranfenicol	Penicilina	↓ Efecto
4. Antihistamínicos	Fenotiazinas Alcohol	↑ Sedación
5. Antihistamínicos	Atropina	↑ Atropinización
6. Reserpina	Tricíclicos	↓ Reserpina
7. Tiacidas	Antihipertensivos	↑ Efecto antihipertensivo
8. Tiacidas	Sulfonilureas	↓ Efecto hipoglucemiante
9. CPZ	Propanol	↑ Hipotensión

grandes cantidades de aminoglucósidos en las irrigaciones pleurales o de cavidad peritoneal.

**Dr. Alcántara** Quizás de lo anterior podría sacarse una sugerencia para los investigadores clínicos en relación con las interacciones inesperadas que conducen a efectos adversos por aumento de concentraciones de las sustancias y ampliación de los efectos bus-

cados en un principio. Quizás, disponiendo de facilidades de laboratorio, podrían estudiarse los niveles sanguíneos de los medicamentos, y luego hacer estudios de control de la evolución de estos niveles para lograr un ajuste adecuado de la dosificación para las necesidades particulares del paciente, sobre todo en el caso de interacciones necesarias y predecibles. □

La mesa redonda que publicaremos en nuestro próximo número se dedica a uno de los síndromes que con mayor frecuencia aparecen en la historia natural de gran número de cardiopatías y que a menudo tiene que reconocer y tratar el médico general: la insuficiencia cardíaca.

Para analizar los diversos aspectos de la expresión clínica, diagnóstico y tratamiento del síndrome del corazón insuficiente, hemos solicitado la participación de distinguidos especialistas de diversas instituciones, quienes aportan, con su experiencia, una valiosa información sobre este síndrome. El propósito fundamental de esta mesa redonda es proporcionar conceptos actualizados y al mismo tiempo accesibles al médico general y al estudiante de medicina.