

Tema 11

Interacciones Farmacológicas

ÍNDICE TEMA 11

1. Conceptos generales
2. Factores de riesgo de interacción
3. Interacción por causas farmacéuticas
4. Interacción por causas farmacodinámicas
5. Interacción por causas farmacocinéticas
 - 5.1. Absorción
 - 5.2. Distribución
 - 5.3. Metabolismo
 - 5.4. Excreción

1. CONCEPTOS GENERALES

La respuesta de un fármaco se puede ver afectada por una interacción farmacológica con: otros **fármacos, plantas medicinales o alimentos**.

Se estima que el 5-10% de RAM se deban a interacciones.

Son frecuentes en hospitales (debido a que son pacientes que reciben varios fármacos: **polifarmacia**) y en **grupos de riesgo** (*ej. ancianos con eliminación reducida*).

Son relevantes para fármacos de **margen terapéutico estrecho/curva concentración-respuesta de pendiente elevada**.

En base al **mecanismo** por el que ocurren pueden ser:

- Interacciones farmacéuticas
- Interacciones farmacodinámicas (sin cambios en concentración)
- Interacciones farmacocinéticas (cambios en concentración plasmática)

2. FACTORES DE RIESGO DE INTERACCIÓN

Factores relacionados con el tratamiento

Se diferencian dos tipos de fármacos, el **desencadenante** y el fármaco **objeto** de la interacción que será el responsable de la RAM.

En general, favorecen la aparición de una interacción farmacológica los siguientes factores:

Características de los fármacos

- Fármacos **desencadenantes**:
 - Con alta afinidad a proteínas plasmáticas
 - Inductores/ Inhibidores enzimáticos
 - Fármacos que alteran la función renal
- Fármacos **objeto**:
 - Que produzcan curvas dosis- efecto pronunciadas
 - Con margen terapéutico estrecho
 - Fármacos cuyo metabolismo sea inducible y/o saturable (ej. *fenitoína*)

Asimismo, influyen:

Pauta posológica

- **Dosis:** El riesgo de interacción será mayor a mayores dosis.
- **Intervalo:** Cuánto menor sea el intervalo entre dosis, mayor riesgo.
- **Duración:** A mayor duración de tratamiento, mayor riesgo.

Vía de administración y forma farmacéutica

Existirá mayor riesgo de interacción si se administran por la misma vía.

Ej. Fármacos que interfieren en la absorción de otros a nivel gastrointestinal

Hay que prestar atención a formulaciones de liberación retardada o sostenida.

Número de fármacos empleado

Fármacos objeto relevantes

Por su margen terapéutico estrecho o curvas dosis-efecto pronunciadas son importantes los siguientes fármacos objeto:

- Antitrombóticos
- Anticoagulantes
- Antiepilépticos
- Litio
- Digoxina
- Teofilina
- Aminoglucósidos
- Inmunodepresores

Factores relacionados con el paciente

- Edad
- Enfermedades: alteraciones **función renal y hepática**
- Alteraciones genéticas
- Hábitos del paciente: consumo de cigarrillos, hábitos dietéticos, exposición a químicos
- Pacientes en tratamiento especialmente **crónico**:

Si en el transcurso de un tratamiento crónico se prescribe otro fármaco puede haber riesgo de interacción.

- Fármacos para afecciones agudas (*ej. AINEs, antibióticos*)
- Atención a fármacos no prescritos (*ej. anabolizantes, sildenafil*), hierbas

3. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACÉUTICAS

- Se suele deber a incompatibilidades **físico-químicas**.
- Generalmente se producen **fuera del organismo** al juntar dos fármacos diferentes.
- También puede producirse en el **tubo digestivo**.

Mecanismos

- Inactivación de fármaco objeto por cambios en el pH, precipitación o reacción química.
- Adhesión a envase donde venía formulado.
- Formación de complejos grandes imposibles de absorber:

Ej. heparina + penicilina G, calcio + tetraciclinas

4. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACODINÁMICAS

A través de numerosos mecanismos se puede producir:

- **Sinergismo:** Incremento de la respuesta del fármaco objeto hasta toxicidad
- **Antagonismo:** Disminución de la respuesta del fármaco objeto, incluso inactivación
- Interacciones beneficiosas (Sin relevancia a nivel de RAM)

Sinergismo

Las siguientes son algunas de las interacciones farmacodinámicas más relevantes:

Fármacos/alimentos que potencian Acción Anticoagulante de Warfarina:

- **Ácido acetilsalicílico:** por inhibición de la función plaquetar
- **Cefalosporinas:** por inhibición en la reducción de Vitamina K
- **Antibióticos amplio espectro:** por disminución de disponibilidad de Vitamina K
- **Cebolla,** en gran cantidad 60-70 g: por efecto fibrinolítico

4. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACODINÁMICAS

Alcohol etílico + Benzodiazepinas

Ambos producen **depresión del Sistema Nervioso Central**.

Aminoglucósido + Furosemida

Existiría un mayor riesgo de **ototoxicidad**. Al riesgo ototóxico de aminoglucósidos se le sumaría la hipoacusia dosis-dependiente de furosemide, al alterar el transporte iónico en oído interno.

Aminoglucósido + Bloqueantes neuromusculares

Los aminoglucósidos producen una reacción infrecuente pero grave: **parálisis por bloqueo neuromuscular** cuando se administran junto a bloqueantes neuromusculares. Se debe a la inhibición de la entrada de calcio necesaria para la liberación de acetilcolina.

IMAOs + Tiramina

Riesgo de **crisis hipertensiva** por inhibición del metabolismo de monoaminas, sumado a una mayor liberación de estas por tiramina.

4. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACODINÁMICAS

Antagonismo

Warfarina + Vitamina K

Se trataría de un **antagonismo fisiológico**. Alimentos ricos en vitamina K: como las coles, cebollino y espárragos podrían antagonizar el efecto de warfarina.

Naloxona + Morfina

Antagonismo competitivo al actuar como antagonista y agonista (respectivamente) del receptor opioide μ .

Ácido fólico + Metotrexato

4. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACODINÁMICAS

A su vez, las interacciones por causas farmacodinámicas se pueden clasificar en **directas e indirectas**.

Directas

Sinergismo de suma: Efecto sobre el mismo receptor

*Ej. de RAM: Depresión respiratoria con dosis convencionales de **morfina** en cirugía en paciente que usaba parches de **buprenorfina***

Sinergismo de potenciación: Efecto sobre sistema fisiológico similar pero por mecanismos diferentes

Ej. aumento depresor central: benzodiazepinas + antihistamínicos H1

Indirectas

Se produce interacción por la suma de **efectos farmacológicos independientes**:

Ej. Toxicidad digitálica por hipopotasemia inducida por diuréticos

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Es importante distinguir entre **cambios en la velocidad y cantidad absorbida total**.

La velocidad de absorción puede ser importante para fármacos para los que existe una concentración umbral para el efecto del fármaco (*ej. bactericidas*) y/o aquellos administrados en dosis única.

Podrían ocurrir alguno de los siguientes mecanismos:

Motilidad gastrointestinal alterada

- Vaciado gástrico rápido → Absorción de fármacos más rápida
- Vaciado gástrico lento (*ej. atropina*) → Menor absorción de fármacos
- Motilidad intestinal rápida → Peor absorción de fármacos, especialmente para formas de liberación retardada
- Motilidad intestinal lenta → Menor absorción de fármacos que sufren metabolismo intestinal (*ej. clorpromazina*)

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Interacción química

- **Quelación:** Se formarían complejos no absorbibles en la luz intestinal.
Ej. colestiramina (fármaco quelante) + warfarina o digoxina;
carbón activo de uso en intoxicaciones por paracetamol
- **Cambios en pH:**
Ej. menor absorción de tetraciclina (fármaco ácido) al usar antiácidos

Otros

- Efecto **tóxico** sobre tubo digestivo
Ej. colchicina y síndrome de malabsorción
- Alteración de **flora intestinal**
Ej. antibióticos de amplio espectro reducen disponibilidad de anticonceptivos orales al destruir bacterias encargadas de desglucuronizar metabolitos de anticonceptivos

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Distribución

Unión a proteínas

En condiciones normales, el desplazamiento del fármaco objeto de su unión a proteínas plasmáticas produce un **aumento de fracción libre**. Sin embargo, este aumento de fracción libre se corrige a través del **volumen de distribución** y de una **mayor eliminación o aclaramiento**, llegando a un equilibrio.

Para que la interacción entre dos fármacos a nivel de unión a proteínas plasmáticas sea relevante, el fármaco objeto debe tener una **unión a proteínas plasmáticas muy elevada (>90%)** y un **volumen de distribución pequeño**.

Ej. fenitoína o warfarina

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Las interacciones en unión a proteínas plasmáticas tendrán **importancia clínica** si:

Toxicidad transitoria

Ej. sulfamidas o hidrato de cloral en neonatos con ictericia. Las sulfamidas e hidrato de cloral se administran en dosis tan altas que podrían desplazar bilirrubina, distribuyéndose la bilirrubina en ganglios basales.

Ajuste de dosis difícil

Ej. fenitoína. Medimos una menor concentración plasmática total cuando se está produciendo la interacción a nivel de unión a proteínas plasmáticas e interpretamos necesidad de aumentar dosis. Al retirar fármaco desencadenante, si la dosis de fenitoína no se corrige, sería demasiado elevada.

Eliminación alterada

Ej. fenitoína y valproato. Valproato desplaza fenitoína aumentando su concentración libre. Fenitoína satura su metabolismo, dificultando eliminación.

Ej. salicilatos desplazan metotrexato y además inhiben su excreción.

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Penetración o salida de los tejidos

La **glicoproteína P** es una bomba de **eflujo celular**.

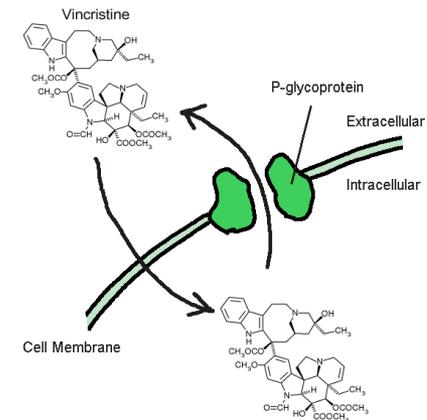
Se localiza en vellosidades de células intestinales, placenta, riñones, cerebro e hígado:

- En células intestinales: la glicoproteína P transporta fármacos a exterior ↓ la biodisponibilidad oral.
- En riñón: ↑ la secreción de fármacos en túbulos renales.

Son **inhibidores de glicoproteína P**: verapamilo, itraconazol, ciclosporina.

Ej. Verapamilo inhibe la salida de citostáticos de células tumorales, aumentando así la eficacia de los citostáticos.

Imagen publicada en Wikimedia commons
(dominio público)



5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Metabolismo

Las interacciones más importantes desde el punto de vista clínico son aquellas en las que se interfiere en **procesos de eliminación: Metabolismo y Excreción**.

El metabolismo engloba procesos metabólicos de Fase I y Fase II.

Los fármacos pueden ser: sustrato, inductores e inhibidores.

Las enzimas más importantes son las del **citocromo P450**:

- Llevan a cabo **biotransformación oxidativa**.
- Se expresan sobre todo en **hígado**, también en riñón, pulmón, intestino, piel y placenta.
- 6 isoformas: **CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4** metabolizan la mayoría de fármacos.

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Dentro de los mecanismos por los que se puede interferir en el metabolismo de un fármaco se diferencian: **la inducción y la inhibición enzimáticas**.

Inducción enzimática

El fármaco inductor (desencadenante) estimula un **exceso de producción de una isoenzima metabolizadora, generalmente del complejo CYP**.

La inducción es un proceso **dosis-dependiente** y necesita días o semanas para instaurarse (relacionado con la síntesis de la isoenzima).

3. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

El proceso de inducción enzimática puede dar 3 posibles resultados:

- **Ineficacia del fármaco objeto** por mayor metabolismo

Ej. Tolerancia farmacocinética: El fármaco es inductor de su propio metabolismo (ej. carbamazepina) y días después del comienzo de tratamiento puede ser necesario un ajuste de dosis para evitar ineficacia

- **Toxicidad** por generación de metabolitos tóxicos

Ej. paracetamol

- **Utilidad terapéutica**

Ej. fenobarbital en neonatos con ictericia para inducir metabolismo de bilirrubina

Ej. administración de rifampicina junto a anfotericina B para reducir nefrotoxicidad

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

En la siguiente tabla se exponen algunos ejemplos de fármacos inductores y el efecto clínico derivado de su administración junto con fármacos objeto de margen terapéutico estrecho o curvas dosis-efecto pronunciadas.

Inductores enzimáticos	Fármacos con metabolismo afectado	Efecto clínico
Fenobarbital	Warfarina	Trombosis
Fenitoína	Anticonceptivos orales	Embarazo no deseado
Carbamazepina	Corticosteroides	Rechazo injerto
Rifampicina	Ciclosporina	

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Inhibición enzimática

Se trata de un proceso de **mayor relevancia clínica** que el de la inducción enzimática.

Es especialmente importante en pacientes con VIH en tratamiento TARGA: combinan inhibidores de proteasa (inhibidores enzimáticos) y politerapia.

Al ralentizar el metabolismo de algunos fármacos, 3 respuestas posibles:

- **Aumento del efecto del fármaco objeto**

Ej. terfenadina + antimicótico imidazólico (inhiben CYP3A)   *taquicardia*

- **Pérdida de actividad de profármacos**

Ej. clopidogrel + omeprazol (inhibidor)

- **Utilidad terapéutica**

Ej. azatioprina + alopurinol (inhibidor de xantina oxidasa)   *mielodepresión por mercaptopurina (metabolito de azatioprina)*

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

En la siguiente tabla se exponen algunos ejemplos de los fármacos inhibidores enzimáticos más importantes.

Inhibidores enzimáticos	
Eritromicina	Propranolol
Cimetidina	Cloranfenicol
Omeprazol	Metronidazol
Valproato	Fenilbutazona
Dextropropoxifeno	Disulfiram
Anticonceptivos orales	Ketoconazol

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Isoenzimas del Citocromo P450

- CYP1A2

Ej. **inductores**: *tabaco y anticonceptivos*

- CYP2C9

Es una de las enzimas más abundantes. Metaboliza > 100 fármacos.

Ej. **sustrato**: *warfarina y acenocumarol*

inhibidores: *Fluoxetina, Venlafaxina, Fluconazol*



Aumenta riesgo de sangrado

- CYP2C19

Ej. **sustrato**: *clopidogrel (proFármaco)*

inhibidor: *omeprazol*



Disminuye actividad antiagregante de clopidogrel

- CYP2D6

Ej. **sustrato**: *tamoxifeno (proFármaco de endoxifeno)*

inhibidores: *fluoxetina, paroxetina*



Aumento riesgo de muerte por cáncer de mama (ineficacia)

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

- **CYP3A4**

Enzima hepática e intestinal más abundante.

Metaboliza el 50% de fármacos.

Algunos fármacos metabolizados por CYP3A4 se superponen a transportados por Glicoproteína P.

Tabla indicando inhibidores e inductores de la CYP3A4.

Inhibidores	Inductores
Eritromicina	Rifampicina
Ritonavir	Fenitoína
Verapamilo y Diltiazem	Carbamazepina
Zumo de pomelo	Hypericum

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

- CYP3A4

Ej. **sustrato**: cerivastatina y otras estatinas

inhibidores: zumo de pomelo, gemfibrozilo



Aparece RAM:
miopatía y
rabdomiolisis

Ej. **sustrato**: benzodiazepinas (amplio margen terapéutico)

inhibidor: eritromicina



Sedación
prolongada

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Excreción renal

Puede ocurrir interacción farmacológica a 3 niveles:

Secreción tubular activa

- Interacción por competición por **transportadores ácidos y básicos**
Ej. RAM: toxicidad por metotrexato cuando se asocia a salicilatos (menor excreción de metotrexato)
Ej. pérdida de eficacia de diuréticos al combinar con AINEs (compiten por transportador de excreción a túbulo donde deberían actuar diuréticos)
Ej. uso terapéutico: probenecid reduce excreción de penicilina prolongando su acción
- Competición por **glicoproteína P**
Ej. inhibidores de glicoproteína P (verapamilo) y digoxina

5. INTERACCIÓN POR CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Reabsorción por difusión pasiva

Cambios en pH urinario alteran ionización de fármacos ácidos y bases débiles

 alteran difusión pasiva de fármacos (difunden los no ionizados).

Ej. excreción de anfetaminas y metabolitos (bases débiles) aumentada en pH urinario ácido (permanecerían ionizadas)

Relevancia mínima ya que mayoría de fármacos sufren metabolismo previo a excreción.

Excreción incrementada por acidificación	Excreción incrementada por basificación
Anfetaminas	Salicilatos
Quinidina	Fenobarbital
Procaïnamida	Clorpropamida

Cambios en la diuresis

Ej. AINE aumenta toxicidad de litio: AINE inhibe prostaglandinas  ↓ flujo renal