

# **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*)

## 2. FACTORES DE RIESGO DE INTERACCIÓN

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  $\mu$ .

#### **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**.

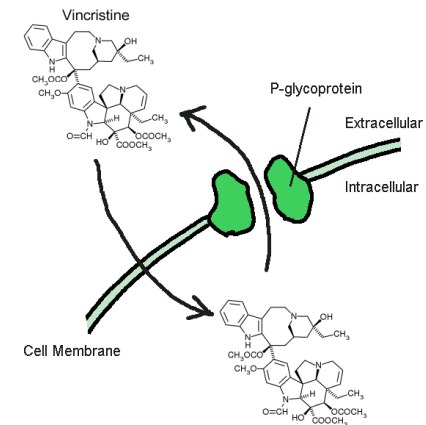
Se localiza en vellosidades de células intestinales, placenta, riñones, cerebro e hígado:

- 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.

<b>Inductores enzimáticos</b>	<b>Fármacos con metabolismo afectado</b>	<b>Efecto clínico</b>
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.

<b>Inhibidores enzimáticos</b>	
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*