

Interacción Farmacológica

Modificación del efecto de un fármaco
causado
por la administración conjunta de otros
fármacos.

Interacciones farmacológicas

Hay 2 tipos de interacciones:

- Favorables para el paciente
- Desfavorables, que se incluyen en el capítulo de los efectos indeseados de los fármacos

Importancia de Interacciones farmacológicas

- ✓ Se consumen muchos fármacos por la población
- ✓ Existe tendencia a la politerapia y también a la polifarmacia (preparados comerciales con 2 o más principios activos o combinaciones a dosis fijas que favorecen las IF)
- ✓ No hay estudios epidemiológicos que cuantifiquen estas interacciones. NO hay datos de prevalencia e incidencia.
- ✓ Si nos basamos en publicaciones de interacción potencial, podemos magnificar el problema porque muchas tienen estudios *in vitro* y no *in vivo*, además hay gran variabilidad interindividual.
- ✓ Las más importantes son a nivel del metabolismo y son las más variables entre diferentes individuos

Interacciones farmacológicas

Población más SENSIBLE

- Ancianos
- Polimedicados
- Enfermos hepáticos o renales
- Patologías graves que no toleran un descenso en la dosis del medicamento

Interacciones farmacológicas

En las IF siempre habrá un:

- **Fármaco Objeto:** que es aquel que va a modificar sus efectos
- **Fármaco Precipitante:** que es el que modifica los efectos del anterior

Características de los Fármacos Objetos

- ✓ Efectos potenciales intensos (anticoagulantes orales, ciclosporina)
- ✓ Efectos indeseables graves dosis dependientes
- ✓ Margen terapéutico estrecho (digoxina)
- ✓ Curva dosis-respuesta acentuada (pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en la cct plasmática)

Características de los Fármacos Objetos

- ✓ **Metabolismo hepático saturable**
- ✓ **Que la enf. de base dependa muy estrechamente del fármaco en cuestión**

Ej.: ciclosporina en trasplantados
anticoagulantes con riesgo de trombosis

Mecanismos de las Interacciones farmacológicas

- **Farmacéuticas**
- **Farmacocinéticas**
- **Farmacodinámicas**

Mecanismos de las Interacciones farmacológicas

FARMACÉUTICAS: o *incompatibilidades* generalmente son debidas a reacciones químicas entre fármacos, previo a su administración (fuera del paciente).

Ocurren cuando se combinan soluciones de fármacos p/V.I.V. en una jeringa o botella.

Ej.:

- ✓ Penicilina + AG se forma un precipitado insoluble (cargas positivas y cargas negativas)
- ✓ Ciprofloxacina: incompatibilidad con furosemida, teicoplanina y heparina

Mecanismos de las Interacciones farmacológicas

FARMACOCINÉTICAS
a nivel de :

- ✓ **Absorción**
- ✓ **Distribución**
- ✓ **Metabolismo**
- ✓ **Excreción**

FARMACODINÁMICAS
a nivel del :

- ✓ **RECEPTOR**
- ✓ **EFFECTOS FARMACOLÓGICOS**

Interacciones farmacocinéticas

Absorción:

- ✓ **Alteración de la motilidad gastrointestinal**
- ✓ **Efectos en la luz intestinal: impiden la absorción del fármaco objeto por medios físicos o químicos (cambios de pH, quelación)**

Los cationes bivalentes como el calcio, magnesio, aluminio, bismuto pueden formar quelatos con las tetraciclinas reduciendo su absorción y sus efectos antimicrobianos.

carbón activado forma quelatos con la aspirina

antiácidos+ ciprofloxacina o IECAS
Colestiramina+ sulfametoxazol o tiroxina o warfarina o digoxina

Interacciones farmacocinéticas

Interacciones evitables

**administrando los fármacos
con**

intervalo de tiempo de 2-3 hs

Interacciones farmacocinéticas

A nivel del transporte y distribución

El principal mecanismo es por competición en la unión a proteínas plasmáticas. Desunen el fármaco objeto de las P.P. y alteran la cct. plasmática.

Interacciones farmacocinéticas

El organismo se defiende
Y

contrarresta el \uparrow de fracción libre

mediante \uparrow del VD
o

\uparrow del aclaramiento plasmático.

Impiden mecanismos compensadores:

- ✓ Fármacos alta unión a PP
- ✓ Bajo VD
- ✓ Vía de eliminación afectada (inactivación hepática o renal)

Interacciones farmacocinéticas

A nivel del metabolismo o biotransformación

Inducción enzimática:

el Fármaco precipitante (FP) induce el metabolismo del Fármaco Objeto (FO) \downarrow la cct plasm. por lo tanto \downarrow la eficacia.

El FP debe ser capaz de inducir la síntesis enzimática.

Fenómeno que requiere 1-2 semanas

Interacciones farmacocinéticas

A nivel del metabolismo o biotransformación

Inhibición enzimática:

El FP inhibe el metabolismo del FO, \uparrow la cct plasmática y \uparrow el riesgo de toxicidad.

En este caso las manifestaciones son más inmediatas

SISTEMA DE CYP 450

CYP de importancia clínica en el metabolismo de fármacos

FAMILIAS :CYP 1, 2 y 3

- CYP1:A2
- CYP2: C9, C19,D6, E1 C9, C19,D6, E1
- CYP3: A4

METABOLISMO DE PRIMER PASO

Fármacos con alto metabolismo de 1º paso puede \uparrow marcadamente la cct al administrar un inhibidor del metabolismo CYP3A4 metabolismo de 1º paso:

- Muy alto: buspirona, ergotamina, lovastatina, nimodipina, saquinavir, simvastatin
- Alto: estradiol, atorvastatina, felodipina, indinavir, isradipina, nicardipina, propafenona y tracolimus
- Intermedio: amiodarona, carbamazepina, carvedilol, cisaprida, ciclosporina, diltiazem, etinilestradiol, etoposido, losartan, midazolam, nifedipina, nelfinavir, ondansetron, pimozida, sildenafil, triazolam

Principales fármacos INDUCTORES ENZIMATICOS

- Carbamazepina – Fenitoína - Fenobarbital
- Alcohol (ingesta crónica) – Tabaco
- Rifampicina - Griseofulvina

Fármacos potencialmente OBJETO de inducción metabólica

- Anticoagulantes orales -Corticoides
- Anticonceptivos orales- Ciclosporina
- Quinidina
- Teofilina (fuertem. afectada por el tabaco, finaliza inducción 2 m después de suspender)

Principales fármacos INHIBIDORES ENZIMATICOS

- Eritromicina
- Ketoconazol, itraconazol
- Ciprofloxacina y enoxacina
- Cloramfenicol, Isoniacida
- Cimetidina (ranitidina menos)
- Ac. Valproico (único antiep. Inhibidor)
- Amiodarona, Diltiazem, Verapamilo
- Fluoxetina (inhibe s/todo otros psicofármacos, capaz de 1h/500v la cct pl de otros ATD tricíclicos)
- Alcohol (Ingesta aguda en gdes cantidades, peligroso con BZ)
- Jugo de pomelo (se ha usado para ↓ dosis de ciclosporina en trasplantados ya que tiene importante metabolismo de 1º paso y es el que inhibe el jugo)

Fármacos Objeto de Inhibición Enzimática

- ✓ Anticoagulantes orales
 - ✓ Ciclosporina (es muy nefrotóxica)
 - ✓ Teofilina (puede dar arritmias graves con eritromicina u otro macrólido, asociación frecuente en Bronquitis crónica descompensada, también con Cimetidina)
 - ✓ Fenitoína
 - ✓ Carbamacepina
 - ✓ Terfenadina
 - ✓ Astemizol
 - ✓ Cisaprida
- Estas 3 pueden provocar alargamiento del QT del ECG y al agregar un inhibidor como ketoconazol o itraconazol se pueden producir arritmias graves incluso fatales

A nivel de la excreción

Excreción renal:

- ✓ Inhibidores anhidrasa carbónica alteran el pH renal alterando la tasa de ionizado/no ionizados y afectando excreción renal.
- ✓ Probenecid compite con T de ácidos orgánicos, altera secreción tubular.

A nivel de la excreción

Excreción Biliar

Antiarrítmicos:

Amiodarona
Verapamilo, diltiazem
Quinidina
Espironolactona

↓ Clearance biliar y ↑ niveles plasmáticos de:
DIGOXINA

Mayor riesgo de intoxicación

Interacciones farmacodinámicas

Son las más importantes junto con las metabólicas

Es muy preocupante en clínica el **Sinergismo** la **potenciación** de efectos entre 2 fármacos

Antagonismo: de utilidad en terapéutica.
Ej: flumazenil en intoxicado por BZ, naloxona en intoxicación por opiáceos

Interacciones farmacodinámicas

➤ **INDIRECTAS:** no tienen el mismo mecanismo pero las consecuencias adversas son por la conjunción de los efectos de los fármacos.

Ej: hidroclorotiazida o furosemida + digoxina, la hipokalemia puede precipitar intoxicación digitalica

Hidroclorotiazida o furosemida + antiarrítmicos: hipokalemia puede ↑ riesgo de arritmias por antiarrítmicos

Anticoagulantes + AINEs (proulcerogénicos) ↓ riesgo HD

AINEs + antihipertensivos. AINEs inhiben PGs renales, retención de Na y agua ↓ efectos AHT de IECAs, diuréticos y BB

Interacciones farmacodinámicas

➤ **DIRECTAS:** 2 fármacos que actúan por el mismo mecanismo pueden dar respuestas exageradas.

Importantes con depresores del SNC (opiáceos + alcohol o hipnóticos) o activos a nivel CVC (fármacos que enlentecen conducción AV o que ↓ contractilidad)

Interacciones

➤ **Factores del paciente:** Género, estado hormonal, condiciones clínicas preexistentes

Cisaprida y arritmias

-Dosis altas a paciente con corazón normal

-Dosis normales a paciente con QT prolongado+ macrólidos que inhiben CYP3A4

➤ **Administración:** Vía y dosis.

Via oral es + involucrada en interacciones. En hígado e intestino hay CYP3A4.

Ej : jugo de pomelo + felodipina = el 1º inhibe metabolismo intestinal felodipina entonces ↑biodisponibilidad

Interacciones con hierbas (Lancet,2000, 355:1203)

➤ **Hemorragia:** Warfarina+ ginkgo biloba o ajo o salvia multiorrhiza

➤ **Síndrome serotoninico:** caracterizado por ansiedad, agitación, confusión, hiperreflexia, mioclonos,diaforesis e hipertermia.

hierba de S.Juan (hipérico) con ATD IRSS

➤ **Disminución Biodisponibilidad:** Digoxina, teofilina, ciclosporina con hipérico

➤ **Disminución de absorción de fármacos:** plantas con antraoides como sen, cassia senna y cáscara y también fibras solubles como psilio o agar

Las interacciones producidas por el alcohol

Las modificaciones bioquímicas y fisiológicas que produce en el organismo pueden alterar los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo, excreción de los **medicamentos**

Las interacciones producidas por el alcohol: ABSORCIÓN

El alcohol puede modificar en mayor o menor medida la biodisponibilidad de los **medicamentos** al afectar la integridad del TGI, modificando los sitios de absorción o produciendo un compromiso del estado general.

Las interacciones producidas por el alcohol: ABSORCIÓN

- Inhibición del vaciamiento gástrico, producto de un espasmo en el píloro.
- Aumento de la perfusión gástrica e intestinal.
- Irritación y pérdida de integridad de la mucosa que recubre el TGI.
A los que consumen aspirina con alcohol se les advierte de la posibilidad de empeorar la irritación gastrointestinal.

Las interacciones producidas por el alcohol - amoxicilina

- El etanol influye sólo la velocidad pero no la extensión de la absorción de éste medicamento.
- Este retardo en la velocidad se debería a la inhibición del vaciamiento gástrico y a la menor solubilidad de amoxicilina en alcohol.
- Los estudios indican que no hay influencia del etanol en los parámetros de biodisponibilidad para este antibiótico

Interacciones de importancia clínica producidas por el alcohol

Pueden dividirse en dos clases:

- las que se producen por modificaciones, a veces recíprocas, en el metabolismo
- las que se producen por el efecto depresor del alcohol sobre el SNC.

Alcohol: interacciones por modificación de su metabolismo

DISULFIRAM, AGENTES TIPO DISULFIRAM

El disulfiram inhibe la oxidación del acetaldehído, como producto de esta inhibición los pacientes presentan una serie de efectos adversos tales como rubor facial, dolor de cabeza, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, náuseas y vómitos, que comienzan entre 10 y 15 minutos luego de la ingesta de alcohol y dura varias horas (reacción disulfiram o antabus).

Alcohol: interacciones por modificación de su metabolismo

El metronidazol como el disulfiram inhibe la aldehído deshidrogenasa y causa acumulación de acetaldehído en el cuerpo. La reacción es más severa, con altas dosis de metronidazol y alcohol ingerido. Los pacientes no deberían tomar alcohol mientras reciben metronidazol e incluso 48 horas después de terminar el tratamiento.

Estas reacciones tipo disulfiram también ocurren con algunas cefalosporinas (ej., cefamandol), furazolidona, griseofulvina, ketoconazol y clorpropamida. Los pacientes deberían abstenerse de tomar alcohol mientras estén utilizando estos medicamentos e incluso hasta 72 horas luego de terminar el tratamiento (en pacientes con insuficiencia renal una semana)

Alcohol: interacciones por modificación del metabolismo

- ✓ Dependen en gran medida de la cantidad y duración de la ingesta
- ✓ El efecto del *consumo agudo* de alcohol está relacionado con una *disminución* temporal del *clearance* de principios activos metabolizados por vía oxidativa.
- ✓ En contraste la *ingesta crónica* de etanol puede producir un *aumento en el clearance* de algunos medicamentos. Las consecuencias de estos cambios dependen de la extensión del daño provocado.

Efecto depresor del alcohol sobre el SNC

- La acción del alcohol sobre el sistema nervioso central, puede sumarse a los efectos de otras drogas tales como hipnóticos, ansiolíticos, analgésicos opioides, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos.
- La interacción dependerá de la dosis de la droga y de la cantidad de alcohol consumida.
- Los pacientes deben ser advertidos acerca de estas posibles interacciones y como podría afectarlos (ej. somnolencia, falta de concentración, disminución de habilidades para determinadas tareas)

Interacciones con los alimentos

- Hay fármacos cuya absorción y por lo tanto biodisponibilidad aumenta cuando se administran junto con alimentos.
- Los mecanismos que pueden estar involucrados en esta interacción pueden corresponder a que: los alimentos produzcan una mayor solubilidad en el estómago, una mejora en la dispersión que luego facilita la absorción en el intestino, una reducción de la fijación a proteínas o a que el aumento del flujo espláncico contribuya a una mayor absorción.

Interacciones con los alimentos

- Algunos fármacos cuya absorción pueda verse incrementada (A) o cuya biodisponibilidad aumente (B) cuando se administra con alimentos son los siguientes:

Cefuroxima axetil (A), ciclosporina (B), espironolactona (A), ibuprofeno (A), itraconazol (A), ketoconazol (A), labetalol (B), midazolam (B), nifedipino (B), nitrofurantoina (A), propranolol (B), pseudoefedrina (A)

Tipos y Mecanismos de Interacciones

TIPO	MECANISMOS
<i>Farmacéutica</i> (incompatibilidad)	Reacción química entre F previo a su administración o absorción
<i>Farmacodinámica</i>	Efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos
<i>Farmacocinética</i>	
Alteración de la Absorción	Con alimentos: quelación. Motilidad o secreción GI
Distribución	Competición por sitios de unión, desplazamiento de PP o en tejidos
Biotransformación	Alteración del flujo sanguíneo hepático, inducción o inhibición EZ
Excreción	Alt. Excr. Biliar o circul. Enterohep. Alt. pH urinario, alt.función renal

Conclusión

- ❖ Las interacciones pueden ser infinitas...
- ❖ Conocer las características farmacocinéticas y dinámicas de los fármacos que tienen acciones CVC, los que actúan en SNC, los que tienen un margen terapéutico estrecho y los más utilizados en la práctica clínica habitual.
- ❖ También conocer los posibles fármacos precipitantes de interacciones
- ❖ Estos conocimientos y una adecuada anamnesis farmacológica pueden ayudar a evitar las consecuencias clínicas desfavorables de algunas interacciones farmacológicas

Interacciones

- ❑ CYP2D6: 1er iso-Ez en el feto
Raza blanca: 5-10% deficientes (rasgo autosómico recesivo).
Involucrado en el metabolismo oxidativo de muchos fármacos (BB, la desmetilación de codeína)
Ausencia de respuesta analgésica a codeína no se puede desmetilar a morfina.
- ❑ CYP3A se desarrolla más tarde en el feto
Es la principal forma constitutiva en el hígado y contribuye a metabolizar numerosos fármacos. También esta en otros tejidos
- ❑ CYP2E1: inducida por el consumo crónico de alcohol
- ❑ CYP 3A4: responsable de eliminación presistémica intestinal de numerosos fármacos que presentan escasa biodisponibilidad
- ❑ CYP2E1- CYP2D6 han sido implicados en el riesgo de Ca asociado al hábito de fumar, pueden activar procarcinógenos

Interacciones CYP 1 A2

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
cafeína	fenobarbital	Venlafaxina
teofilina	Omeprazol	fluvoxamina
Clomipramina	nicotina	Cimetidina
Clozapina		Ciprofloxacina
Tioridazina (QT)		

Interacciones importancia clínica

- ❑ Anticonvulsivantes: carbameceptina, fenitoina inducen CYP3A4 reduciendo concentración de anticonceptivos, ciclosporina, warfarina
- ❑ Inhibidores de CYP3A4: pueden dar toxicidad con carbameceptina.
- ❑ Inmunosupresores: ketoconazol inhibe metab. Ciclosporina y aumenta al doble la concentración
- ❑ Hipérico induce metabolismo ciclosporina (CYP3A4) y ha causado rechazo de injertos
- ❑ Inhibidores de proteasas: Ritonavir (inh CYP3A4) si se da con saquinavir (sustrato) aumenta un 33% la cct de saquinavir. jugo pomelo aumenta el doble la cct de saquinavir.
Hipérico (inductor) reduce en 57% la cct de indinavir (sustrato) llevando a fracaso en la terapéutica

Interacciones importancia clínica

Antiinfecciosos:

- ❑ Ketoconazol, itraconazol, eritromicina dan * interacciones por inhibir CYP.
- ❑ Fluconazol solo tiene interacciones importantes si la otra droga tiene bajo índice terapéutico (ciclosporina)
- ❑ Miconazol incrementa el RIN en pacientes con warfarina

❑ Cardiovascular

Inhib de CYP3A4 (diltiazem, macrolidos, j de pomelo) pueden dar prolongación de QT con cisaprida o rbdomiolisis con estatinas

Interacciones importancia clínica

- ❑ CYP2D6 inhibido por IRSS: la codeína no se puede transformar en morfina (falta analgesia)
- ❑ CYP3A4: Nefazodona es sustrato e inhibidor y puede aumentar la cct de cisaprida, terfenadina, astemizol y pimizida (pueden producir arritmias)
- ❑ Con nefazodona reducir dosis de triazolam en 75% y de alprazolam en un 50%

GLUCOPROTEÍNA P

- ❑ Responsable de limitar la absorción de fármacos a partir del tubo digestivo y de impedir la penetración de fármacos al SNC
- ❑ **Proteína bomba de flujo de salida** (dependiente de energía) que exporta a sus substratos al exterior de la célula, es mediadora del transporte transcelular de muchos fármacos, además de los quimioterápicos antineoplásicos.
- ❑ Es determinante de la biodisponibilidad
- ❑ Codificada por el gen MDR1 humano (Multi Drug resistance)

GLUCOPROTEÍNA P

- ❑ Presente en: cél. tumorales y tej. normales: riñón, hígado, intestino delgado - grueso, cerebro, testículos, suprarrenales y útero grávido
- ❑ Interviene en un mecanismo de excreción renal, biliar y en la BHE, donde limita el paso a cerebro.
- ❑ Función: Excreción de **xenobióticos y metabolitos a orina o bilis**, y **luz intestinal** y prevención de su **acumulación en cerebro**.
- ❑ Los fármacos excluidos por la glucoproteína P son quimioterápicos antineoplásicos, inmunosupresores y antirretrovirales inhibidores de la proteasa.

GLUCOPROTEÍNA P

- ❑ Diversos fármacos inhiben la glucoproteína P y son también inhibidores del CYP3A:
Amiodarona, lidocaína, quinidina, diltiacem, felodipina, nicardipina, nitrendipina, nifedipina, verapamilo,
Hidrocloruro de progesterona, testosterona, tamoxifeno, ciclosporina,
Terfenadina, itraconazol, ketoconazol, y eritromicina
- ❑ La inhibición de la función transportadora de la **glucoproteína P** puede producir interacciones clínicamente significativas y puede ↑ la penetración de fármacos en cerebro y su acumulación en SNC.
- ❑ Posible aplicación clínica de la inhibición de Glucoproteína P: para la resistencia a múltiples fármacos de algunos cánceres humanos.