

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

BASES FARMACOLÓGICAS DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Por:

Dra. Arlette Linares Borges¹, Dr. Higinio Alemán Aguilar², Dr. Jesús M. Rodríguez Muñiz³, Dr. Luis M. Martín García⁴ y Dr. Pedro M. Milián Vázquez⁵

1. Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. ISCM-VC.
2. Especialista de I en Grado en Medicina Interna. Policlínico "Roberto Fleites".
3. Especialista de II Grado en Alergología y Farmacología. Profesor Titular. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau".
4. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesor Titular. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro".
5. Residente de 3er. Año de Farmacología.

Descriptor DeCS:
INTERACCIONES DE DROGAS

Subject headings:
DRUG INTERACTIONS

Resumen

Se revisó el tema de interacciones medicamentosas para compilar información necesaria para la práctica médica. Se describen varias clasificaciones de interacciones, y se enfatiza en la clasificación según mecanismos de producción; se explican y ejemplifican las interacciones farmacéuticas por incompatibilidad químico-física, las interacciones farmacocinéticas por cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción; se incluyen los factores que pueden modificar cada uno de estos procesos y las interacciones farmacodinámicas a nivel del receptor (antagonismo fisiológico, antagonismo farmacológico competitivo y no competitivo, agonismo parcial, desensibilización e hipersensibilización) o por sinergismos funcionales.

"Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa, cuando se administran tres es muy probable, cuando se administran cuatro lo difícil es que no se produzca una interacción medicamentosa"¹.

Cuando hablamos de interacción medicamentosa nos referimos a la modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas exógenas no medicamentosas en el organismo¹ que puede traducirse como la aparición de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción. Las interacciones pueden clasificarse de diferentes formas: según las consecuencias de la interacción, el sitio de la interacción o el mecanismo por

el que se produce la misma^{2,3}; esta última clasificación es la más útil desde nuestro punto de análisis.

Las interacciones medicamentosas, según las consecuencias de la interacción, se clasifican en beneficiosas o adversas². Se habla de interacción beneficiosa cuando la misma aumenta la efectividad terapéutica, como sucede con la combinación de drogas en el tratamiento del cáncer, hipertensión, angina, o disminuye las toxicidades como se observa cuando se asocian: Metoclopramida o fenotiacinas más antihistamínicos H₁ que reducen los efectos extrapiramidales de los anti D₂, vasodilatadores más betabloqueadores, etc. Se habla de interacción adversa² cuando la misma disminuye la eficacia terapéutica –como ocurre cuando se administra quinidina y ésta disminuye la analgesia de la codeína, pues inhibe el metabolismo de codeína a morfina– o aumenta las toxicidades, como ocurre cuando se administra etanol con depresores del SNC.

Las interacciones medicamentosas, según el sitio de la interacción², se clasifican en externas –para hacer referencia a las incompatibilidades químico-físicas en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación– e internas, las que ocurren en TGI, hígado, o en el sitio de acción de la droga.

Las interacciones medicamentosas, según el mecanismo de producción, se clasifican en:

- Interacciones de carácter farmacéutico³: Se refieren a incompatibilidades físico-químicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución.
- Interacciones de carácter farmacocinético³: Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Interacciones de carácter farmacodinámico³: Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector que originan fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí.

Los múltiples ejemplos de las incompatibilidades químico-físicas que pueden originarse en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación se citan en la tabla 1^{4,5}.

Tabla 1 Interacciones farmacéuticas.

Fármaco	Incompatible
Aminofilina	carbenicilina, cefazolina, clindamicina, epinefrina, eritromicina, meperidina, morfina, vancomicina, vitaminas del complejo B y C.
Anfotericín B	Ampicillín, atropina, gluconato de calcio, carbenicilina, cimetidina, dopamina, gentamicina, lidocaína, tetraciclina, verapamilo.
Atropina	Ampicilín, diazepam, epinefrina, heparina sódica, bicarbonato de sodio
Gluconato de calcio	Anfotericín B, ampicillín, cefazolina, clindamicina, epinefrina, bicarbonato de sodio, tetraciclina
Clindamicina	Aminofilina, ampicillín, gluconato de calcio
Diazepam	Atropina, epinefrina, furosemida, heparina, lidocaína, meperidina, vitamina B y C
Dopamina	Gentamicina, ampicillín
Morfina	Heparina, meperidina, tiopental, pentobarbital
Heparina	Clorpromacina, meperidina, morfina, prometacina

Las interacciones farmacocinéticas por cambios en la absorción⁶ pueden ocurrir a nivel gastrointestinal por interacciones químico-físicas, por alteración de la motilidad gastrointestinal

y el vaciamiento gástrico, por cambios en la flora intestinal o por daño de la mucosa, y a nivel hístico, por asociación con drogas vasoconstrictoras.

Por interacciones químico-físicas^{2,6}: Los antihistamínicos H₂, como la cimetidina y los antiácidos, cambian el pH, y esto afecta la ionización de otras drogas. Los iones de calcio, hierro y los cationes metálicos presentes en los aminoácidos son quelados por la tetraciclina. Pueden formarse complejos que imposibilitan la absorción (colestiramina-digitoxina, colestiramina-warfarina, colestiramina-tiroxina, colestiramina-esteroides). Puede ocurrir adsorción, como sucede con el carbón activado que adsorbe muchas drogas (cloruro de mercurio, imipramina, nitrato de estrocnina, fenobarbital, clorpromacina, nicotina, ASA), y esto puede usarse desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de envenenamientos.

Por alteración de la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico⁶: Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden afectar tanto la velocidad de absorción como la cantidad de droga absorbida; la absorción puede ser completa aun cuando sea retardada, teniendo en cuenta que la absorción de muchas sustancias ocurre a lo largo del tracto gastrointestinal. La importancia de las interacciones que se producen por cambios de la motilidad dependen del inicio de acción de la droga que es afectada y de su índice terapéutico. La metoclopramida aumenta la motilidad y el vaciamiento gástrico, y esto puede favorecer concentraciones altas y tempranas de drogas rápidamente absorbibles por el intestino alto⁷. Los catárticos aumentan la motilidad gastrointestinal y pueden disminuir la absorción de drogas moviendo la misma hacia el colon donde la absorción de la droga es pobre⁷. Los anticolinérgicos y analgésicos opioides disminuyen la motilidad y el vaciamiento gástrico⁸; esto se asocia a absorción más lenta, disminución de la concentración pico de la droga y que la misma alcance el pico sérico de concentración más tardío⁸. Sólo algunos medicamentos se disuelven bien en el estómago; por eso, cualquier circunstancia que modifique el vaciamiento (farmacológica, fisiológica o patológica), como la migraña, puede alterar notablemente la absorción y, por tanto, el patrón de respuesta de los mismos². A su vez, la absorción depende de varios factores; es obvio que las características anatómicas del intestino delgado son determinantes en la absorción de nutrientes y fármacos, pero en este caso hay que considerar las paredes del tubo digestivo como una serie de estructuras lipídicas en las que el fármaco debe disolverse para atravesarlas y acceder a la circulación sanguínea, por lo que la absorción depende de la liposolubilidad, que es a su vez función de la estructura química, pero también depende del pH del medio en que se encuentra el fármaco⁹. Cuando un fármaco es capaz de disociarse, es decir, reacciona como ácido o como base, la fracción ionizada es muy poco liposoluble. El grado de ionización depende del pH del medio; los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tienden a absorberse en el estómago porque el pH fuertemente ácido se opone a la ionización de ácidos más débiles: AH----- A + H⁺. En presencia de H⁺ la reacción se desvía a la izquierda (la forma no ionizada que es más liposoluble, menos polar y se absorbe mejor). Las sustancias básicas, como la morfina y otros alcaloides, no se absorben en el estómago porque por el pH que allí existe se encuentran totalmente disociadas: AOH----- A + OH⁻. En presencia de H⁺ se forma agua y la reacción permanece desviada hacia la derecha.

Por cambios en la flora intestinal²: La flora intestinal es importante para sintetizar vitamina K y también puede reactivar metabolitos inactivos conjugados excretados por la bilis, pues los desconjuga, de manera que la administración crónica de antibióticos modifica o elimina la flora intestinal y, por lo tanto, evita la reactivación de estos metabolitos y la prolongación del efecto de la droga. Los antibióticos que afectan la flora gastrointestinal disminuyen la síntesis de vitamina K, por lo que se intensifica el efecto de los anticoagulantes ingeridos que compiten con la vitamina K. Aproximadamente el 10 % de los pacientes alberga una bacteria entérica: Eubacterium lentum, que metaboliza en el intestino la digoxina a dihidrodigoxina. La administración de antibióticos, como eritromicina y tetraciclina destruye la flora intestinal y la absorción del medicamento aumenta, lo que puede aumentar la toxicidad.

Por daño de la mucosa²: Las drogas con toxicidad específica gastrointestinal podrían dañar la mucosa, bloquear el transporte activo, y en teoría, resultar en interacción con otras drogas. Ej: La colchicina.

A nivel de los tejidos por asociación con drogas vasoconstrictoras²: Como ocurre cuando se asocia epinefrina a anestésicos locales. Esta asociación permite disminuir la absorción del anestésico, y de esta forma se localiza el medicamento en el sitio deseado, disminuye la toxicidad sistémica y prolonga e intensifica los efectos del anestésico. Producto de esta interacción pueden producirse efectos adversos, como taquicardia, inquietud y palpitaciones, si se absorbe el vasoconstrictor; debido a que las aminas simpaticomiméticas (AMSM) aumentan el consumo de oxígeno, puede producirse edema hístico, necrosis y retardo en la cicatrización de la herida; el anestésico asociado al vasoconstrictor puede ocasionar hipoxia, daño hístico local y gangrena.

Las interacciones farmacocinéticas por cambios en la distribución² se pueden producir por alteraciones del flujo sanguíneo, por alteración en la captación, extracción y unión hística, por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, por alteración del transporte activo en el sitio de acción y por modificaciones del pH sanguíneo.

Por alteraciones del flujo sanguíneo²: El aclaramiento de los fármacos que tienen un alto coeficiente de extracción hepática (lidocaína, dextropropoxifeno, labetalol) depende de la cantidad de fármaco que llega al hígado, tanto libre como unido a proteínas plasmáticas, que es directamente proporcional al flujo hepático, que a su vez depende del gasto cardíaco; por lo tanto, las drogas que comprometen el gasto cardíaco, –como los betabloqueadores y antiarrítmicos–, disminuyen el flujo sanguíneo hepático y el aclaramiento hepático de las mismas. La capacidad de metabolización de los fármacos con bajo coeficiente de extracción depende de la cantidad de fármaco disponible a nivel de las enzimas hepáticas que es directamente proporcional a la concentración plasmática libre; es por eso que el metabolismo de estas drogas está determinado por la actividad metabolizadora del hígado y por el grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Por alteración en la captación, extracción y unión hística²: La localización de la droga en los tejidos es usualmente no específica; muchas drogas se localizan en los tejidos en sitios que nada tienen que ver con la acción terapéutica deseada, como sucede con la digoxina en el músculo esquelético. En este caso, el tejido sirve como sitio de almacenamiento, del cual pueden ser desplazados por otra droga.

El lugar estratégico del hígado, entre intestino y la circulación sistémica, permite importantes interacciones. Si recordamos que biodisponibilidad es igual a $1 - E$ (coeficiente de extracción), las drogas que interfieren con la captación hepática, biotransformación, unión intracelular o excreción biliar de otras drogas, que tiene un importante efecto de primer paso (aspirina, clorpromacina, dextropropoxifeno, imipramina, dinitrato de isosorbide) pueden aumentar la biodisponibilidad sistémica. El etanol, administrado una hora antes de la amitriptilina, aumenta doblemente la concentración de amitriptilina durante la fase de absorción. La cimetidina inhibe la captación de propanolol por el hígado; por lo tanto, aumenta las concentraciones plasmáticas de propanolol y, por consiguiente, aumenta su efecto y toxicidad².

Por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas (pp)¹⁰. El impacto del desplazamiento de las drogas, de su unión a la albúmina, depende del volumen de distribución (VD) y del índice terapéutico (IT). Si el Vd es grande, la droga desplazada de la albúmina se mueve hacia la periferia, donde no es alcanzada por los órganos de eliminación, y el tiempo de vida media se prolonga. Si el Vd es pequeño, la droga no se mueve tanto a la periferia y la fracción libre en plasma aumenta. Si el IT es pequeño, el aumento de las concentraciones libres en plasma podrían tener significación clínica. Las interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas adquieren importancia cuando la administración de la droga desplazante se inicia con altas dosis durante la terapia crónica de la droga desplazada, cuando el volumen de distribución de la droga desplazada es pequeño, y cuando la respuesta de la droga o el efecto ocurre más rápido que su redistribución o aumento de su eliminación.

Por alteración del transporte activo en el sitio de acción^{2,11}: Un número de complejas interacciones involucran alteración en la regulación de neurotransmisores. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) bloquean la captación I de norepinefrina; por lo tanto, aumentan las concentraciones postsinápticas del neurotransmisor. La guanetidina inicialmente disminuye la liberación de noradrenalina por antagonismo fisiológico con el calcio y bloquea la exocitosis. De forma crónica depleta y agota los almacenes de catecolaminas que se liberan de forma intraneuronal, y es atacada por la monoaminoxidasa (MAO), e inhibe la síntesis, porque impide la entrada de dopamina a la vesícula. Con el tratamiento crónico con guanetidina puede esperarse que los receptores postsinápticos estén supersensibles en compensación con los niveles bajos del neurotransmisor. Cuando los bajos niveles sinápticos de norepinefrina durante el tratamiento con guanetidina son aumentados por la administración de desipramina, puede aumentar de manera significativa la tensión arterial. La imipramina impide el acceso de guanetidina a la terminal nerviosa, e impide que ejerza su efecto.

Por modificaciones del pH sanguíneo²: Las modificaciones del pH de la sangre cambian el grado de ionización de algunos fármacos y, por tanto, la facilidad de su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (penetran los no ionizados y liposolubles). Ejemplos: penicilinas, cefalosporinas de tercera generación, imipenem, ciprofloxacino, metronidazol, sulfaprim y rifampicina.

Las interacciones farmacocinéticas por cambios en el metabolismo dependen en gran medida de la intervención de las enzimas del citocromo P450^{12,13}. Si conocemos que una isoforma enzimática metaboliza a determinado fármaco o fármacos, y a su vez las drogas que pueden comportarse como inductores o inhibidores de las enzimas^{3,13,14} (tablas 2 y 3) pueden conocerse las posibles interacciones medicamentosas que se pueden producir por inducción o inhibición del metabolismo de los fármacos^{12,13}. La inducción del metabolismo aumenta el grado de biotransformación hepática y el índice de producción de metabolitos, disminuye el tiempo de vida media, aumenta el aclaramiento hepático, disminuye la concentración sérica total y de droga libre y los efectos farmacológicos, si los metabolitos son inactivos². Los mayores inductores son: fenobarbital, rifampicina, constituyentes del humo del tabaco y el alcohol de forma crónica. Durante la inhibición del metabolismo se producen efectos opuestos a estos; los inhibidores de importancia clínica son la exposición aguda al alcohol, el cloramfenicol, la cimetidina, el disulfiram y el propoxifeno².

Tabla 2 Sustratos e inductores de isoformas del citocromo P450.

Isoforma	Sustrato	Inductor
1A2	Acetaminofén, antipirina, cafeína, clomipramina, fenacetina, tamoxifén.	Fumar
2C9	Hexobarbital, ibuprofeno, fenitoína.	Barbitúricos, rifampicina.
3A4	Diazepam, dihidroergotamida, diltiacem, eritromicina, etinilestradiol, lidocaína, lovastatina, miconazol, midazolam, nifedipina, quinidina, sulfametoxazol, sulfentanil, tamoxifén, terfenadina, testosterona.	Barbitúricos, glucocorticoides, macrólidos, rifampicina.

Tabla 3 Sustratos e inhibidores de isoformas del citocromo P450.

Isoforma	Sustrato	Inhibidor
1A2	Cafeína	Contraceptivos orales
2C9	Warfarina	Sulfafenazol, fenilbutazona
2C19	Diazepam, codeína, dextrometorfán, imipramina, neurolépticos	Mefenitoína
	Propranolol	Quinidina
2D6	Codeína	Fluoxetina y otros inhibidores selectivos
		Ketoconazol

	Alfentanil	Eritromicina
	Dextrometorfán	Nefazadona
3A4/5	Terfenadina	Macrólidos, ketoconazol
2 E1	Etanol	Disulfiram

Teóricamente las interacciones medicamentosas pueden alterar el grado de eliminación de las drogas por cualquier ruta de excreción, ya sea riñón, heces fecales, bilis, sudor, lágrimas, pulmón; sin embargo, las únicas interacciones medicamentosas que han sido estudiadas cuidadosamente son aquellas que involucran los mecanismos de excreción renal¹². Las drogas alteran la excreción de otras, así como la unión a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, la filtración glomerular, e inhiben la secreción tubular o alteran la reabsorción tubular de las drogas filtradas (alteran el flujo urinario y el pH)^{12,14}. Por el glomérulo sólo se filtra la fracción libre, porque la fracción unida a pp se comporta como macromoléculas, con peso molecular mayor de 20000 dalton; por lo tanto, a mayor o menor unión a pp, mayor o menor será el aclaramiento por la filtración glomerular (FG).

Si una droga es capaz de desplazar a otra de su proteína plasmática y en plasma se encuentra una fracción alta de droga libre, la filtración por el glomérulo será tan grande como fracción de droga libre exista. El mecanismo de secreción tubular se considera el mecanismo más importante de excreción de fármacos. La secreción ocurre primero en los túbulos proximales mediante dos sistemas de transporte activo que requieren de energía y pueden disminuir la concentración plasmática casi a cero (un sistema de transporte de aniones para las formas protonizadas de ácidos débiles y un sistema de transporte para cationes para las formas protonizadas de bases débiles)¹². Cada sistema de transporte tiene baja especificidad y puede transportar muchos compuestos; por lo tanto, la competencia entre drogas por los sistemas de transporte puede ocurrir dentro de cada sistema de transporte^{12,14}. (tabla 4). A medida que la droga avanza hacia el túbulo contorneado distal (TCD), su concentración aumenta y excede a la del espacio perivascular; la droga, si no está cargada, puede difundir hacia fuera de los túbulos renales. La modificación del pH urinario puede utilizarse para minimizar la cantidad o cuantía de la difusión retrógrada (reabsorción tubular) para aumentar así el aclaramiento de las drogas¹². Un paciente con sobredosis de fenobarbital se trata con bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y lograr que se mantenga la droga ionizada y, de esta forma, disminuir la reabsorción. Si la droga es una base débil, la acidificación de la orina con cloruro de amonio permite protonizarla y que aumente su aclaramiento¹⁰.

Tabla 4 Drogas que compiten por el mismo sistema de transporte en los túbulos renales.

Drogas ácidas	Drogas básicas
Acetazolamida, indometacina	Amilorida
Ácido aminosalicílico, penicilinas	Dopamina
Cefaloridina, furosemida	Histamina
Probenecid	Morfina
Acido salicílico	Meperidina
Sulfinpirazona	Compuestos de amonio cuaternario
Diuréticos tiacídicos	Quinina
Acido úrico	Serotonina

Las interacciones de carácter farmacodinámico son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector². La interacción puede estar a nivel del receptor y puede producirse por antagonismo fisiológico, antagonismo farmacológico competitivo reversible o irreversible, antagonismo no competitivo, agonismo parcial, desensibilización de los receptores, hipersensibilidad de los receptores, o puede deberse a sinergismos funcionales^{15,16}.

A NIVEL DE LOS RECEPTORES:

- a) Antagonismo fisiológico¹⁷: Dos drogas agonistas que actúan sobre receptores diferentes y producen efectos opuestos.

La histamina actúa sobre los receptores (RT) H_1 bronquiales y se produce broncoconstricción; los RT β_2 son estimulados por agonistas, como el salbutamol, y ocurre broncodilatación. La adrenalina, agonista de RT alfa₁, produce vasoconstricción venosa y arteriolar, y los agonistas β_2 provocan el efecto contrario sobre el lecho vascular. Los agonistas β_1 , como la adrenalina, ocasionan cronotropismo, inotropismo y dromotropismo positivo, mientras que los agonistas M_2 , como la acetilcolina, al actuar sobre los receptores muscarínicos, son responsables de los efectos inotrope, cronotrope y dromotrope negativos. Los agonistas alfa₁ estimulan la contracción del útero grávido y los agonistas β_2 relajan la musculatura uterina. Los fármacos agonistas β_1 disminuyen el tono y la motilidad gastrointestinal y los agonistas de los RT muscarínicos producen un efecto contrario. La cisaprida, agonista de los RT 5HT₄, tiene efecto prokinético y los agonistas β_1 disminuyen el tono y la motilidad intestinal. La fenilefrina causa midriasis por estimulación de los RT alfa₁, mientras que la pilocarpina, al actuar sobre los receptores M_1 , origina miosis¹⁷⁻²¹.

- b) Antagonismo farmacológico competitivo^{17,22}: Dos medicamentos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor (un receptor para la droga agonista y antagonista)
- Reversible: Se vence al antagonista aumentando las dosis del agonista.
 - * Flumazenil es antagonista de receptores para benzodiazepinas (BZD). Se utiliza para revertir la sedación por BZD.
 - * Los opiáceos estimulan receptores D2 en la zona quimiorreceptora desencadenante de la emesis a nivel bulbar (ZQRDEB) y producen vómitos. La metoclopramida y la clorpromacina son antagonistas de receptores D2 y se utilizan en el tratamiento de la emesis por medicamentos^{7,8}.
 - Irreversible: El antagonista se une de forma irreversible (no competitivo) fenoxibenzamina---receptor alfa----- adrenalina-----vasoconstricción
- c) Antagonismo no competitivo^{17,22}: La droga antagonista bloquea el efecto de la droga agonista más allá del sitio receptor, o sea, en la cadena de reacciones que desencadena el agonista para producir un efecto (el antagonista actúa en un sitio diferente del receptor dentro del sistema efector). Los anticálcicos previenen el influjo de calcio a través de la membrana celular, por lo que bloquean la contracción del músculo liso vascular (MLV) inducido por otras drogas.
- d) Agonismo parcial: La droga se une al receptor y produce una respuesta subóptima. El pindolol es un agonista parcial. La actividad simpática intrínseca (ASI) sobre los receptores B_1 es menor que la ASI sobre los β_2 , se comporta como un agonista en ausencia del agonista total y como antagonista en presencia del agonista total¹⁰.
- e) Desensibilización de los receptores: Es la pérdida de la respuesta de una célula a la acción de un ligando, como consecuencia de la acción de ese ligando sobre la célula. Mediante la desensibilización la célula se protege de la estimulación excesiva o prolongada del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida se llama taquifilaxia, y de manera crónica, tolerancia crónica. La utilización de betabloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) responde al hecho de que la estimulación del receptor beta por norepinefrina mantenida desensibiliza la población de receptores beta con pérdida del número de receptores y desacoplamiento de la vía receptor-posreceptor, y el betabloqueador aumenta el número de receptores y el acoplamiento de la vía efectora²³.
- f) Hipersensibilidad del receptor²²: Incremento de la respuesta de la célula a la acción de un ligando, como resultado de la falta de acción del ligando sobre la célula. Se puede producir por aumento del número de receptores, porque aumente su síntesis o disminuya su degradación. Este fenómeno fisiológico aparece cuando se denerva una vía nerviosa, el receptor se bloquea con antagonista o es deplecionado el neurotransmisor de la vía nerviosa.

POR SINERGISMOS FUNCIONALES: Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas; se puede producir sinergia de efectos depresores con la utilización de hipnóticos, ansiolíticos y alcohol, neurolépticos y opiáceos²⁴; se puede producir sinergia de efectos estimulantes con la utilización de antidepresivos, anfetaminas e IMAO²⁰, así como levodopa, anfetaminas e IMAO²⁴, se obtiene sinergismo con la utilización de fármacos antihipertensivos que actúan a diferentes niveles, y fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos.

Muchos diuréticos disminuyen las concentraciones de potasio plasmático y por ello aumentan la automaticidad y favorecen la inhibición de la enzima por la digital, por lo que aumentan su toxicidad; los adrenérgicos aumentan la automaticidad y la sensibilidad a las arritmias. Los betabloqueadores, verapamilo y flecainida, disminuyen la conducción auriculoventricular, por lo que pueden precipitar las arritmias por digitálicos²⁵. La acción hipoglicemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos: tiacidas, esteroides, anticonceptivos orales, o puede ser incrementada por otros, como los betabloqueadores. La warfarina compite con la vitamina K y previene la síntesis de la misma. Si la síntesis de vitamina K en el intestino es inhibida por antibióticos, la acción del anticoagulante disminuye. Las drogas que producen sangramiento, como el ASA –que inhibe la tromboxano sintetasa y puede dañar el estómago–, aumentan el riesgo de sangramiento por warfarina. Las sulfonamidas previenen la síntesis de ácido fólico, el trimetropim inhibe la reducción a tetrahidrofolato. Administrados juntos actúan sinérgicamente en el tratamiento del *Pneumocystis carinii*^{26,27}. Los antimicrobianos se combinan en diferentes tipos de infecciones para lograr efecto sinérgico²⁸.

Summary

The theme “Drug interactions” was studied to gather relevant information needed in medical practice. Several interaction classifications were described with emphasis on the one made according to production mechanisms. The pharmacological interactions due to chemical-physical incompatibility, the pharmaco-kinetic interactions due to changes in absorption, distribution, metabolism and excretion are explained and exemplified; the factors that can modify each of these processes and pharmacodynamic interactions at a receptor level (physiologic antagonism, competitive and non-competitive pharmacological antagonist, partial agonism, desensitization and hypersensitization, or due to functional synergism) are also included.

Referencias bibliográficas

1. Ramos Cedeño AM, Milián Vázquez PM, Fonseca León JL, Quirós Enríquez M. Determinación de polifarmacoterapia en pacientes geriátricos de un consultorio médico de la familia en Cienfuegos. *Rev Cubana Farm* 2000;34(3):170-4. URL disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol34-3-00/far_03300.htm.
2. Sellers EM, Romach MK. Drug interactions. En: Kalant H. *Principles of Medical Pharmacology*. 6ª ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 801-810.
3. Hansten PD. Appendix II. Important Drug Interactions & Their Mechanisms. En: Katzung B G. *Basic & Clinical Pharmacology*. 7ª ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 1059-1069.
4. Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. *Pharmacology: Drug Therapy and Nursing Management* 4ª ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995.
5. Drug compatibility Guide. En: Karch AM. *Lippincott’s Nursing Drug Guide*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.p. 1341-43.

6. Absorption and distribution of drug. En: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 61-77.
7. Brunton LL. Agents Affecting Gastrointestinal Water Flux and Motility; Emesis and Antiemetics; Bile Acids and Pancreatic enzymes. En: Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 917-936.
8. Way WL, Fields HL, Way I. Opioid Analgesics & Antagonists. En: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7^a ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 496-515.
9. Rozman C. Principios de la práctica médica. En: Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina Interna. 12^a ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 1992. p. 3-22.
10. Holford NH G, Frack ChB, Benet LZ. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Dose selection & the time course of drug action. En: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7^a ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 34-49.
11. Drug acting on the Central Nervous System: Antidepressant drug. En: Rosenfeld GC, Loose-Mitchell David S, Jones JB. Pharmacology. Board review series. 3^a ed. United State of America: Williams & Wilkins; 1998. p. 125-132.
12. Drug elimination and pharmacokinetic. En: Rang H P, Dale M M, Ritter J M. Pharmacology. 4^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 78-86.
13. Almera Correia M. Drug Biotransformation. En: Katzung B G. Basic & Clinical Pharmacology. 7^a ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 50-61.
14. Individual variation and drug interaction. En: Rang HP, Dale M M, Ritter JM. Pharmacology. 4^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 746-756.
15. Roos EM. 1996. Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. En: Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw Hil; 1996. p. 29-42.
16. General Principles of drug action. En: Rosenfeld GC, Loose-Mitchell David S, Jones JB. Pharmacology. Board review series. 3^a ed. United State of America: Williams & Wilkins; 1998. p. 1-26.
17. How drug acts: general principles. En: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 2-19.
18. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetics and adrenergics receptor. En: Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 199-248.
19. Hoffman BB. Adrenoreceptor Antagonist. En Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7^a ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 136-152.
20. Hoffman BB. Adrenoreceptor- Activating Drugs. En: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 7^a ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 118-135.
21. Cholinoreceptor- Blocking Drugs. En: Katzung B G. Basic & Clinical Pharmacology. 7^a ed. Stanford Connecticut: Appleton Lange; 1998. p. 105-118.

