

MÓDULO 1.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: DESCRIPCIÓN Y MECANISMO Y ACTITUD CLÍNICA ANTE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Lourdes Girona Brumós

OBJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO 1	3
1. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	4
1.1. Definición.....	4
2. MECANISMO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	6
2.1. Interacciones Farmacodinámicas	6
2.1.1. Síndrome neuroléptico maligno	6
2.1.2. Síndrome serotoninérgico.....	7
2.1.3. “Torsade de pointes”	9
2.1.4. Otras	10
2.2. Interacciones Farmacocinéticas	11
2.2.1. Monitorización terapéutica.....	12
2.2.2. Absorción	13
2.2.2.1. Cambios del pH Gastrointestinal	13
2.2.2.2. Formación de quelatos o compuestos no absorbibles.....	14
2.2.2.3. Alteración de la motilidad intestinal.....	16
2.2.2.4. Toxicidad gastrointestinal	16
2.2.2.5. Interacciones por alteración de la absorción.	16
2.2.3. Distribución	19
2.2.4. Metabolismo	19
2.2.4.1. Metabolismo Fase 1.....	20
2.2.4.1.1. El CYP3A4	22
2.2.4.1.2. El CYP2D6.....	24
2.2.4.1.3. El CYP2C9.....	25
2.2.4.2. Metabolismo Fase 2.....	27
2.2.4.3 Variabilidad metabólica: Inhibición e inducción enzimática.	28
2.2.4.3.1. Inhibición enzimática.....	28
2.2.4.3.2. Inducción enzimática	31
2.2.4.4. Farmacogenética. Polimorfismos.....	35
2.2.5. Proteínas transportadoras en las membranas celulares: Glicoproteína P.....	37
2.2.6. Excreción	40
2.2.6.1. Excreción renal	40
2.2.6.2. Excreción biliar.....	41

2.2.6.3. Excreción intestinal	41
3. ACTITUD ANTE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	42
4. BIBLIOGRAFÍA.....	44

OBJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO 1

- 1. Conocer los mecanismos de las interacciones farmacológicas.**
- 2. Establecer los criterios para identificar y prevenir las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.**
- 3. Descripción de los distintos procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden influir en la aparición y gravedad de las interacciones farmacológicas.**
- 4. Criterios a considerar ante el riesgo de aparición de las interacciones farmacológicas y recomendación de la actitud clínica a tomar.**

1. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El administrar a los pacientes la mejor terapia posible, es una de las obligaciones de los profesionales sanitarios y de los Sistemas Nacionales de Salud. Pero para conseguir la máxima efectividad terapéutica es necesario en muchas ocasiones administrar varios medicamentos, aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos, a veces a causa de la propia asociación como consecuencia de alguna interacción farmacológica.

Es en este escenario terapéutico, donde el conocimiento y manejo de las interacciones farmacológicas adquiere una gran importancia, y donde surge la necesidad de aportar a los profesionales sanitarios, y en nuestro caso, a los farmacéuticos clínicos-hospitalarios, una serie de conocimientos para evitar o minimizar los riesgos que una inadecuada asociación de fármacos pueda causar en los pacientes.

1.1. Definición

La acción de un medicamento puede alterarse por la acción de los alimentos, por la enfermedad o por las características del paciente, pero, en este curso, vamos a centrarnos en las interacciones fármaco-fármaco, incluida la fitoterapia, que se producen en el interior del organismo, por la gran importancia que tienen en la práctica clínica, y porque es un aspecto en donde la aportación del farmacéutico puede ser fundamental.

Idea clave

Una Interacción Farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a vez.



Cabe destacar que en la terapia farmacológica, a menudo, se asocian fármacos para obtener éxitos terapéuticos, evitando o minimizando los efectos adversos. El éxito obtenido hace que sean asociaciones frecuentes en la clínica. Son un ejemplo de ello la combinación de diuréticos e IECA, en el tratamiento de la hipertensión arterial; corticosteroides y beta-adrenérgicos inhalados, en el control del asma; ritonavir y otros inhibidores de la proteasa para obtener concentraciones terapéuticas de los antirretrovirales. **Son interacciones farmacológicas beneficiosas.**

Otras interacciones, la mayoría, las que más preocupan, **son las que pueden poner en peligro la vida del paciente, por fracaso terapéutico o por toxicidad**. La frecuencia con que aparecen y la intensidad del efecto van a determinar la importancia clínica de la interacción.

Otras variables que pueden influir en la aparición y consecuencias de la interacción son edad, sexo, características morfológicas y aspectos fisiopatológicos de los pacientes, sin olvidar los **polimorfismos genéticos**, que gracias a los avances de la investigación en esta área van adquiriendo una importancia cada vez mayor.

2. MECANISMO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas se producen, en general, por dos mecanismos diferentes y, en base a ello, se clasifican en interacciones farmacodinámicas y en interacciones farmacocinéticas, aunque en ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

2.1. Interacciones Farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa.

Idea clave

Las interacciones farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar.



Este tipo de interacción puede realizarse en los receptores farmacológicos (fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores), en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí^{1,2}.

En lo que se refiere al efecto aditivo de los efectos adversos, por la gravedad que pueden causar y por ocurrir con medicamentos que se utilizan frecuentemente, se analizarán el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico y la prolongación del segmento QT y “torsade de pointes”.

2.1.1. Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) se describió por primera vez en 1960, aunque no fue hasta 1980 en que se establecieron los factores de riesgo y su tratamiento. **Es una reacción adversa muy grave, que puede poner en peligro la vida del paciente y que aparece cuando se utilizan dosis elevadas de neurolépticos potentes.**



El SNM tiene un periodo de latencia de 1 a 3 días.

El paciente puede presentar catatonía, inestabilidad del pulso y de la tensión arterial, estupor, hipertermia y a veces mioglobinemia.

Debe sospecharse SNM en los pacientes en tratamiento con neurolépticos y con fiebre de origen desconocido. El tratamiento consiste en terapia de soporte que debe incluir un agonista dopaminérgico (bromocriptina) y dantroleno³.

En la tabla 1 se describen los medicamentos que pueden causarlo, por lo que la asociación de estos fármacos aumenta el riesgo de interacción. **También si se asocian con fármacos inhibidores enzimáticos**, que aunque no lo causan, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción y la toxicidad.

Tabla 1. Fármacos que pueden causar Síndrome Neuroléptico Maligno ^{4,5}

Amantadina	Doxepina	Metilfenidato	Pimozida	Tiopropenazina
Amisulprida	Entacapona	Metoclopramida	Pipotiazina	Tioridazina
Amitriptilina	Flufenazina	Nortriptilina	Quetiapina	Tolcapona
Amoxapina	Haloperidol	Olanzapina	Risperidona	Trifluoperazina
Aripiprazol	Imipramina	Paliperidona	Sertindol	Trimipramina
Clorpromazina	Levomepromazina	Paroxetina	Sertralina	Venlafaxina
Clotiapina	Lofepamina	Perfenazina	Sulpirida	Ziprasidona
Clozapina	Loxapina	Pergolida	Tetrabenazina	Zonisamida
Dosulepina	Maprotilina	Periciazina	Tiaprida	Zuclopentixol

2.1.2. Síndrome serotoninérgico

Los síntomas del síndrome serotoninérgico (SSN) se describieron ya en los años 50 en pacientes en tratamiento con iproniazida, un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivo, utilizado como tuberculostático y con dolantina. En la década de los 80 se utiliza ya el término síndrome serotoninérgico al describir los síntomas aparecidos en pacientes en tratamiento con IMAO y clomipramina, y se atribuye a la interacción farmacológica entre estos fármacos. Los pacientes pueden presentar hipertensión arterial, taquicardia, taquiapnea, hipertermia con diaforesis, midriasis, aumento del tono intestinal, agitación, mioclonía, hiperreflexia y coma.

El SSN puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que aumenten el tono serotoninérgico o por la interacción de éstos con fármacos con acciones parecidas o que incrementen sus concentraciones plasmáticas⁶.



El SSN tiene un periodo de latencia de menos de 12 h.

El paciente puede presentar hipertensión arterial, taquicardia, taquiapnea, hipertermia, midriasis, aumento del tono intestinal, aumento del tono muscular en extremidades inferiores, hiperreflexia, diaforesis, clonus, agitación y coma.

Tabla 2. Fármacos que pueden causar Síndrome Serotoninérgico ^{4,5}

Almotriptan	Dextrometorfano	Fluoxetina	Mirtazapina	Sertralina
Amitriptilina	Dihidroergotamina	Fluvoxamina	Moclobemida	Sibutramina
Amoxapina	Dolantina	Frovatriptan	Naratriptan	Sumatriptan
Bromocriptina	Dosulepina	Hidromorfona	Nefazodona	Tramadol
Bupropion	Doxepina	Hipérico	Nortriptilina	Tranilcipromina
Buspirona	Duloxetina	Imipramina	Oxicodona	Trazodona
Cabergolina	Eletriptan	Linezolid	Paroxetina	Trimipramina
Citalopram	Ergotamina	Litio	Pergolida	Triptofano
Clomipramina	Escitalopram	Maprotilina	Rasagilina	Venlafaxina
Dapoxetina	Fenelzina	Metilergonovina	Rizatriptan	Zolmitriptan
Desipramina	Fentanilo	Metisergida	Selegilina	

El hecho de que algunos fármacos serotoninérgicos, como los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina, hayan alcanzado amplias cuotas de mercado, al igual que el parche de fentanilo, que se ha convertido en el opiáceo de elección para muchos pacientes y el hecho de que la utilización de linezolid, antibiótico que difícilmente se asocia con los serotoninérgicos, hace que sea un efecto adverso relativamente frecuente, especialmente como consecuencia de una interacción farmacológica. Un ejemplo lo tenemos en la interacción entre linezolid y mirtazapina.

Caso clínico

Interacción entre linezolid y mirtazapina ⁷

Un hombre de 72 años de edad desarrolló síndrome serotoninérgico (SSN) durante la administración concomitante de linezolid y mirtazapina.

Tras una intervención quirúrgica de colectomía parcial por cáncer de colon, presentó complicaciones postoperatorias con fracaso de sutura y peritonitis posterior, con dolor abdominal y shock séptico, que precisó ingreso en la UCI.

El día 35 del postoperatorio, presentó fiebre y se le administró linezolid, 600 mg cada 12 horas y se le añadió mirtazapina, 30 mg al día, por su estado de ánimo.

Veinticuatro horas después de iniciar el tratamiento con el antidepresivo, presentó insomnio y confusión. Durante los días siguientes presentó mioclonio en lengua y labios y taquicardia, con 140 latidos por minuto, en ritmo sinusal. La hemodinámica y el estado respiratorio hizo sospechar un SSN.

A los 7 días de tratamiento se suspendieron linezolid y mirtazapina. A las 72 horas los síntomas se habían resuelto, excepto la taquicardia sinusal (110 latidos por minuto) que se normalizó a los 7 días.



Discusión

- Los autores atribuyeron el SSN a la asociación de mirtazapina y linezolid.
- La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La ficha técnica contraindica la administración concomitante de mirtazapina con IMAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el IMAO.
- El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto IMAO reversible no selectivo. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con fármacos serotoninérgicos pueda causar SSN, y que el riesgo se mantenga durante 2 semanas, cuando ya no hay linezolid en el organismo. El SSN se produce muy raramente en pacientes tratados sólo con mirtazapina.

2.1.3. “Torsade de pointes”

Varios fármacos, especialmente los antiarrítmicos de los grupos IA y III, pueden causar **prolongación del segmento QT que puede evolucionar y dar un cuadro de arritmia ventricular grave “torsade de pointes”, que puede ser fatal.**

Existen factores de riesgo como género femenino, enfermedad cardíaca previa, dosis altas de fármacos causantes, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT e hipopotasemia, que aumentan la probabilidad de que se produzca⁸. En la siguiente tabla se relacionan los fármacos que pueden prolongar el segmento QT

Tabla 3. Fármacos que pueden prolongar el segmento QT^{4,5}

Amiodarona	Hidroquinidina	Ivabridina	Pimozide	Terbutalina
Atomoxetina	Espiramicina	Levacetilmadol	Sertindol	Terfenadina
Amisulpride	Fluoxetina	Olanzapina	Periciazina	Tetrabenazina
Amitriptilina	Imipramina	Lenalidomida	Pipotiazina	Tiaprida
Domperidona	Eritromicina	Levofloxacino	Perfenazina	Tioridazina
Arsenic trióxido	Flupentixol	Indapamida	Posaconazol	Tolterodina
Cisapride	Flecainida	Moclobemida	Procainamida	Toremifeno
Clomipramina	Formoterol	Levomepromazina	Quetiapina	Trifluoperazina
Claritromicina	Ebastina	Loxapina	Pentamidina	Trimipramina
Clorpromazina	Foscarnet	Lapatinib	Salmeterol	Venlafaxina
Bambuterol	Flufenazina	Moxifloxacino	Quinidina	Voriconazol
Bicalutamida	Doxepina	Maprotilina	Quinupristina	Ziprasidona
Aripiprazol	Haloperidol	Metadona	Salbutamol	Zuclopentixol
Dalfopristina	Gadofosveset	Mizolastina	Sotalol	
Dasatinib	Dosulepina	Paliperidona	Sulpirida	
Disopiramida	Isradipina	Saquinavir	Sunitinib	
Droperidol	Nortriptilina	Palonosetron	Telitromicina	

Su incidencia es menor, pero puede causar numerosos fármacos y en las fichas técnicas se contraindica, o se recomienda evitar en lo posible, la asociación de estos fármacos.

2.1.4. Otras

Entre las interacciones farmacodinámicas también son importantes las causadas por la suma de efectos adversos, como los atropínicos o los dopaminérgicos, por las que producen bradicardia (antiarrítmicos, betabloqueantes, digitálicos, inhibidores de la colinesterasa, etc.), aumento del riesgo hemorrágico a causa de la asociación de fármacos que, por los mismos o distintos mecanismos, modifican la coagulación, por la suma de efectos indeseables sobre el músculo (estatinas, fibratos, ezetimiba, daptomicina), por antagonismo de acción sobre la tensión arterial (antihipertensores y antiinflamatorios no esteroideos), por riesgo de hiperpotasemia (Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio, heparinas) y muchas más.

La relación de las posibles interacciones farmacodinámicas es tan amplia como la de los efectos farmacológicos. Las asociaciones terapéuticas se basan fundamentalmente en la sinergia y potenciación de efectos terapéuticos, pero en numerosas ocasiones, como en los ejemplos citados, se potencia la toxicidad y son peligrosas para el paciente.

Idea clave

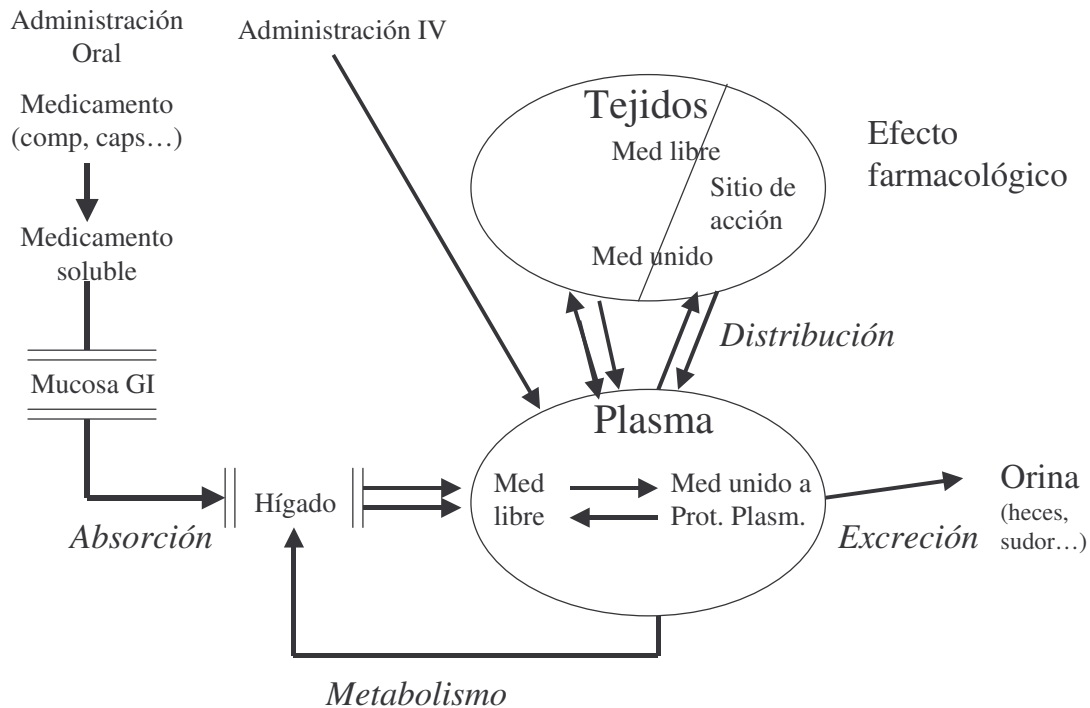
El conocimiento del perfil farmacodinámico de los fármacos y de los mecanismos farmacocinéticos junto con la influencia de las características de los pacientes, permite conocer y prever posibles interacciones farmacológicas.



2.2. Interacciones Farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Incluye alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)

Figura 1. Esquema de los procesos farmacocinéticos



Una vez que el medicamento llega al compartimento central, al torrente circulatorio, se distribuye por todo el organismo hasta llegar a los receptores para realizar su efecto terapéutico, pero también los efectos adversos. En la figura 1 se describe el esquema farmacocinético tras la administración oral y endovenosa.

Idea clave

Los fármacos objeto de interacción, cuyo fracaso terapéutico o toxicidad pueda suponer un riesgo vital para el paciente, son los que pueden presentar interacciones graves. Si, además, tienen un intervalo terapéutico estrecho, el riesgo es mayor.



Afortunadamente, el establecimiento de los límites de las concentraciones plasmáticas, que marcan los márgenes dentro de los cuales muchos medicamentos se comportan con cierta seguridad, hace que **la monitorización terapéutica sea una herramienta útil en el manejo de estos fármacos.**

2.2.1. Monitorización terapéutica

La magnitud de la respuesta farmacológica, sea terapéutica o tóxica, se relaciona con la concentración del fármaco en los lugares donde actúa. Pero, como no es posible conocer este valor, en su lugar se recurre a la medición de sus concentraciones plasmáticas, ya que éstas se relacionan con la concentración del fármaco en los lugares de acción y el tiempo de permanencia.

Idea clave

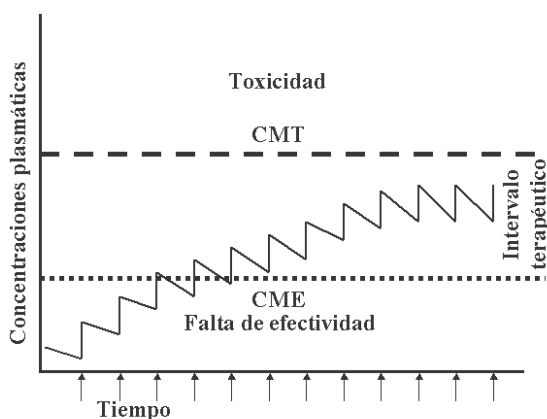
La efectividad y seguridad de muchos de los medicamentos objeto de la interacción puede establecerse por los valores de las concentraciones plasmáticas. Existen valores que delimitan la zona en que el fármaco actúa con cierta eficacia y seguridad.



La concentración mínima eficaz (CME) es aquella por encima de la cual suele observarse efecto terapéutico. La concentración mínima tóxica (CMT) es aquella por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. La distancia entre CMT y CME nos da el **intervalo terapéutico** de un medicamento

La monitorización de las concentraciones plasmáticas permite, además, establecer la frecuencia con que debe administrarse un fármaco.

Figura 2. Concentraciones plasmáticas



Idea clave

Si un medicamento tiene un intervalo terapéutico estrecho, pequeñas variaciones de sus concentraciones plasmáticas pueden causar fallo terapéutico o toxicidad. Si el intervalo es mayor el riesgo es menor.



Idea clave

La monitorización terapéutica permite prever, detectar y, en ocasiones, evitar interacciones farmacológicas.



2.2.2. Absorción

Los medicamentos que se administran, excepto los que se hacen por vía endovenosa, deben absorberse. Los que lo hacen por vía oral deben superar la complejidad que supone la barrera gastrointestinal. Primero los principios activos deben disolverse para poder ser absorbidos. Hay que evitar que en la luz gastrointestinal existan compuestos que impidan su solución y/o posterior absorción. **Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción, suelen modificar la biodisponibilidad del fármaco, por la cantidad total de medicamento absorbido, o por la variación de la velocidad con que lo hace.** Estos cambios pueden deberse a cambios en el pH gastrointestinal, a la formación de quelatos o compuestos no absorbibles, a la toxicidad gastrointestinal y a la alteración de la absorción.

2.2.2.1. Cambios del pH Gastrointestinal

Cuando la reducción de la biodisponibilidad del medicamento objeto de la interacción puede afectar su eficacia terapéutica de manera significativa y poner en peligro la vida del paciente, la interacción es grave. El ejemplo más ilustrativo es el caso de **atazanavir e inhibidores de la bomba de protones (IBP)** que disminuyen de forma relevante la absorción de atazanavir debido al aumento de pH gástrico, impidiendo obtener concentraciones plasmáticas eficaces. Esta interacción ha obligado a la AEMPS a publicar una nota informativa contraindicando esta asociación⁹. La ventaja de la prolongada $t_{1/2}$ de los IBP, impide en este caso su utilización.

En otras ocasiones, por las características del fármaco objeto, el riesgo es menor, pero la amplia utilización de IBP, obliga a tomar precauciones cuando se administren con fármacos en que su absorción puede estar afectada.

Caso clínico

Interacción entre omeprazol y sales de hierro administradas por vía oral¹⁰

La terapia de reemplazamiento de hierro fue inefectiva en 2 pacientes de 51 y 83 años de edad, que habían recibido omeprazol por molestias gastrointestinales; las 2 mujeres eran anémicas como consecuencia de las hemorragias gastrointestinales.

La paciente de 51 años fue diagnosticada de gastritis erosiva y anemia por deficiencia de hierro e inicio tratamiento con omeprazol oral 20 mg/día y sulfato ferroso, 325mg tres veces al día; al inicio del tratamiento el valor de hemoglobina era de 10,2 g/dL y el VCM era de 76. Los resultados, 6 meses después revelaron que todavía estaba anémica con valores de hemoglobina de 9.9 g/dL y VCM de 76.

Tras realizar pruebas sobre la absorción de hierro con la administración de 3 dosis de sulfato ferroso, 325mg, y analizar las concentraciones de hierro en suero a los 0, 30, 60 y 120 minutos se sugirió una malabsorción de hierro. Se suspendió el omeprazol y 2 meses después los valores de hemoglobina eran de 11.5 g/dL y el VCM de 82, lo que indica una respuesta positiva al tratamiento.

La mujer de 83 años, diagnosticada de erosión gástrica y anemia, tenía unos valores de hemoglobina de 9.3 g/dL y un VCM de 80, e inició tratamiento con omeprazol y hierro. A los 6 meses la hemoglobina era inferior a 10 g/dL y se suspendió el omeprazol. A los 2 meses, la hemoglobina era de 11.8 g/dL y el VCM 86.



Discusión

- Según la observación de los autores, la hipoclorhidria inducida por el omeprazol pudo impedir la absorción del hierro administrado por vía oral.
- En ambos casos, la suspensión del IBM mejoró la absorción de hierro y los valores de hemoglobina y del VCM aumentaron significativamente.
- La generalización de la utilización de IBP para evitar las molestias gástricas, independientemente de la causa que las origine, hace que frecuentemente se asocien con las sales de hierro, lo que impide obtener el efecto terapéutico.
- Esta interacción no se encuentra descrita en las fichas técnicas de los medicamentos consultados, (Fero-gradumet®, Ferro Sanol®) a pesar de que muchas de las presentaciones son gastrorresistentes. Sí recogen el que no debe administrarse junto con antiácidos que contengan calcio, aluminio y magnesio, y que debe dejarse un intervalo entre la toma de antiácidos y sales de hierro de 2 horas como mínimo para evitar la disminución de la absorción gastrointestinal de las sales de hierro^{11,12}.
- En las ocasiones en que fuera preciso administrar un protector gastrointestinal, la ventaja de la prolongada $t_{1/2}$ de los IBP, es un inconveniente en este caso.

2.2.2.2. Formación de quelatos o compuestos no absorbibles

Hay compuestos como el hierro que, mediante quelación, inhibe la absorción de muchos agentes terapéuticos. Ocurre con quinolonas, metildopa (forma L), hormonas tiroideas, tetraciclinas, penicilamina, bifosfonatos, levodopa, antiácidos y calcio^{11,12}. En la ficha técnica de Ferro Sanol®, se describe el riesgo de las posibles interacciones relacionadas con la absorción. **La administración oral conjunta de quinolonas y sales de hierro**, incluidos los preparados multivitamínicos, **disminuye la absorción de la quinolona por formación de complejos insolubles** a nivel intestinal, pudiendo fracasar el tratamiento antibiótico. **La interacción puede evitarse si se administra la quinolona oral al menos 2 horas antes ó 6 horas después de tomar las sales de hierro.**

Otro caso a tener en cuenta es cuando se administran fármacos por vía oral, junto con resinas de intercambio iónico. **Las resinas de intercambio iónico pueden interferir la absorción de fármacos que se administren por vía oral, o que presentan circulación enterohepática**, pudiendo verse disminuida su actividad terapéutica. En la base de datos BOT plus, en la información de colestiramina¹³, se describen las posibles interacciones (ver tabla 4). Se recomienda no administrar estos fármacos por vía oral 1 hora antes o unas 4-6 horas después de la administración de las resinas.

Tabla 4. Interacciones de la colestiramina	
Medicamentos	Descripción de la Interacción farmacológica
Amiodarona	Disminución de los niveles plasmáticos (50%) de la amiodarona a causa de su unión a nivel intestinal con la resina.
Analgésicos (paracetamol)	Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol al fijarlo la resina en el intestino, impidiendo su absorción.
Anticoagulantes (acxenocumarol, warfarina)	Normalmente reducción del efecto anticoagulante, aunque puede aumentar, al existir mecanismos que causan efectos opuestos. Impide la absorción de los anticoagulantes y aumenta la eliminación de vitamina K.
Antidepresivos (doxepina, imipramina)	Reducción de los niveles plasmáticos (23%) de la imipramina por unión con las resinas. Pérdida del control terapéutico de la depresión.
Antidiabéticos (glipizida)	Disminución del 29% en el área bajo curva de la sulfonilurea por unión con las resinas.
Antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno)	Reducción de la biodisponibilidad en 62% y 26% y su concentración sérica máxima en un 75% y 34%, respectivamente por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de las resinas.
Antiinflamatorios oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam)	Disminución de la semivida de eliminación en 35%, 40% y 52%, por reducción de la circulación enterohepática.
Antimaláricos (cloroquina)	Disminución en la absorción (30%) de cloroquina, debido a uniones a nivel intestinal con la resina.
Betabloqueantes (propranolol)	Disminución de los niveles plasmáticos máximos (56%) y del área bajo curva (30%) de propranolol por unión a las resinas.
Cardiotónicos (digoxina)	Reducción de la vida media del cardiotónico en más del 50% al inhibir la reabsorción intestinal de las digoxina.
Corticosteroides (hidrocortisona)	Disminución del área bajo curva (35%) de hidrocortisona, con disminución de su efecto por fijación del fármaco en el intestino.
Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)	Disminución de la biodisponibilidad del diurético y de su actividad terapéutica por adsorción de los diuréticos, impidiendo su absorción.
Estatinas (fluvastatina, pravastatina)	Posible reducción de los niveles plasmáticos de la estatina, por fijación a la resina en la luz intestinal y de la actividad hipolipemiente, si bien la práctica clínica parece indicar lo contrario. Se recomienda no obstante administrar la estatina una hora antes o cuatro después de la resina.
Loperamida	Inhibición del efecto de loperamida por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina de intercambio iónico.
Metronidazol	Disminución de la biodisponibilidad (21%) de metronidazol por un descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina.
Micofenolato mofetilo	Posible disminución de hasta un 40% en el AUC de micofenolato mofetilo por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina.
Raloxifeno	Disminución de la absorción en un 40% por descenso de la absorción de raloxifeno, debido a una interrupción del ciclo enterohepático causado por colestiramina.
Sulindac	Disminución de la biodisponibilidad absoluta de sulindac (78%) y de su metabolito (74%) por unión a la resina.
Tetraciclina	Disminución del área bajo curva (56%) de la tetraciclina por unión a la resina.
Tiroideos (levotiroxina, liotironina)	Inhibición del efecto tiroideo al unirse a la colestiramina en el intestino por medio de enlaces polares.
Valproico, ácido	Disminución del área bajo curva (10%) y de las concentraciones plasmáticas máximas (48%) del antiepiléptico por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina.

2.2.2.3. Alteración de la motilidad intestinal

La alteración de la motilidad gastrointestinal (GI) puede modificar la absorción de los fármacos administrados por vía oral, al alterar el tránsito gastrointestinal y el tiempo en que puede ser absorbido.

Puede verse afectada por la situación clínica del paciente, por desordenes intestinales mecánicos o por un estreñimiento crónico.

Pero también varios fármacos pueden alterar la motilidad GI. En algunos casos forma parte de su efecto terapéutico, y es fácil preverlo, como en el caso de los laxantes, de los fármacos que estimulan la motilidad GI, y también de los antidiarreicos.

En otras ocasiones, son los efectos secundarios los que originan estas alteraciones. Si son fármacos muy utilizados, cuyo efecto adverso es conocido, como en el caso de los opiáceos, que inhiben el peristaltismo de las fibras longitudinales de los músculos lisos, el efecto es fácil de prever. El estreñimiento es un problema frecuente durante el tratamiento con opiáceos que requiere un tratamiento profiláctico en la mayoría de los pacientes. Es un caso de interacción farmacodinámica beneficiosa.

Los anticolinérgicos también enlentecen la motilidad GI. Este efecto puede observarse en los antidepresivos tricíclicos con efecto anticolinérgico, y en algunos antihistamínicos. En estos casos, hay que tener precaución si se administran junto con fármacos de estrecho intervalo terapéutico, que pueden ver alterada su biodisponibilidad.

2.2.2.4. Toxicidad gastrointestinal

Cuando se administran quimioterápicos, éstos pueden causar toxicidad gastrointestinal impidiendo la absorción de medicamentos administrados por vía oral. Este efecto puede tener repercusiones clínicas en fármacos de estrecho intervalo terapéutico, como la digoxina, que puede ver reducida en un 50% su biodisponibilidad, debido a la citotoxicidad a nivel gastrointestinal¹⁴. En estos casos, la monitorización terapéutica permite ajustar las dosis para obtener el éxito terapéutico.

2.2.2.5. Interacciones por alteración de la absorción.

Los medicamentos que se administran por vía tópica o local, presentan una mínima absorción sistémica, por lo que difícilmente puede causar una interacción farmacocinética. Pero cuando esta acción local se espera en zonas con posible absorción sistémica, el riesgo de interacción debe tenerse en cuenta.

Como ejemplo, la interacción descrita entre miconazol oral y warfarina.

Caso clínico

Interacción entre warfarina y miconazol gel oral¹⁵

Una mujer de 75 años de edad que en tratamiento con warfarina para la fibrilación auricular presentó una marcada elevación del INR y hematomas tras iniciar tratamiento concomitante con gel oral de miconazol.

Durante los últimos 3,5 años de tratamiento con warfarina, el INR osciló de 2,3 a 2,5. Su dentista le prescribió miconazol gel oral y, 18 días después, su INR había aumentado a 14,1, por lo que la warfarina fue suspendida. Tres días después, el INR se había reducido a 12, pero tenía hematomas en los brazos y en las piernas, y también dolor del túnel carpiano. Cuatro días después, su INR se había reducido a 6,2, pero se tenía grandes hematomas en el muslo y en la mejilla. Después de otros cuatro días, los hematomas se resolvieron. La warfarina se reinició posteriormente cuando el INR disminuyó a 1,7.



Discusión

- Los medicamentos de acción local como el miconazol gel oral pueden tener efectos sistémicos cuando se absorben en la mucosa oral. A pesar de que la absorción sea mínima, su potente capacidad para inhibir los CYP3A4 y CYP2C9 hace que pueda aumentarse la exposición de los sustratos de estas isoenzimas.
- De nuevo, los de intervalo terapéutico estrecho son los más susceptibles de presentar interacciones con significación clínica.
- Los pacientes y los profesionales sanitarios deben estar advertidos sobre el riesgo de la posible interacción con la warfarina, ya que la especialidad farmacéutica de miconazol no precisa receta médica.

Idea clave

Hay que tener precaución cuando se administre por vía oral sales de hierro, resinas de intercambio iónicos, adsorbentes, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H2, quinolonas, tetraciclinas, antirretrovirales y digoxina,



Otra situación que requiere precaución, es la de la administración de fármacos de liberación controlada o retardada. La continua permanencia en el organismo puede dificultar la eliminación del fármaco en caso de toxicidad, incluyendo la causada por una interacción farmacológica.

Un ejemplo es la interacción entre ritonavir y triamcinolona de administración local.

Caso clínico

Interacción entre triamcinolona y ritonavir¹⁶

Un hombre de 44 años con diabetes tipo 2 presentó hiperglucemia persistente y supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal tras el uso concomitante de ritonavir y triamcinolona. El paciente, VIH positivo, estaba en tratamiento antirretroviral que incluía ritonavir 100 mg al día desde enero de 2004.

En noviembre de 2008, se le administró triamcinolona, 80 mg, en la articulación de la cadera derecha por dolor recurrente. A los 3 días, presentó polifagia, fatiga, polidipsia, poliuria, malestar general y pérdida de peso. El paciente informó que había dejado la glimepirida varios meses antes. Los valores de glucosa en sangre eran de 766 mg/dL.

El paciente fue hospitalizado durante 3 días y se le administró insulina detemir. A las 7 semanas, tras la inyección de la triamcinolona, la concentración del corticoide en sangre era de 0,39 µg/dL (valores normales < 0,03 µg/dL), la dosis de insulina detemir era de 41 UI al día y por la mañana la glucosa en la sangre, en ayunas, oscilaba entre 80–140 mg/dL, y los niveles del cortisol y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) eran de 1,6 µg/dL y < 5 pg/mL, respectivamente, en consonancia con la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

Se suspendieron temporalmente los antirretrovirales, se redujo la dosis de insulina y se inició tratamiento con glibenclamida.

A las 8 semanas de suspender los antirretrovirales, la concentración plasmática de triamcinolona era inferior a 0,03 µg/dL y los niveles de cortisol de la mañana y los de ACTH eran 24,5 mg/dL y 15 pg/mL, respectivamente, compatibles con la recuperación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

Ocho semanas después de reiniciar el tratamiento antirretroviral, la diabetes estaba bien controlada con la sulfonilurea.



Discusión

- En este caso, el ritonavir, potente inhibidor del CYP3A4, impidió el metabolismo de la triamcinolona, sustrato de esta isoenzima, que se liberó a nivel sistémico, impidiendo su eliminación y causando la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.
- La suspensión del ritonavir permitió la normalización del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, al reducir las concentraciones plasmáticas del corticoide.
- La falta de adherencia al tratamiento antidiabético pudo contribuir a la elevada hiperglucemia causada por el corticoide.

2.2.3. Distribución

Los medicamentos, una vez han alcanzado el torrente circulatorio, se desplazan de forma libre o unida a las proteínas plasmáticas. De todas las proteínas, la albúmina es la principal proteína vehiculizadora de fármacos en el organismo. Constituye más de la mitad de las proteínas en sangre.

La albúmina tiene dos sitios de unión para los fármacos, uno para los de carácter ácido y otro para los de carácter básico. **La unión depende de la afinidad de los fármacos y es una cifra estable para cada uno de ellos. Solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundir a tejidos.**

La administración de dos fármacos con un alto grado de unión a proteínas puede causar toxicidad por aumento de exposición al fármaco con menor afinidad, al aumentar la proporción de fármaco libre, el farmacológicamente activo.

Las interacciones que afectan a la distribución tienen cierta importancia cuando los fármacos desplazados tienen un intervalo terapéutico estrecho, como los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, antiepilépticos, antidiabéticos orales y otros, como se ha citado anteriormente.

Varios fármacos pueden desplazar a los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante: ácido etacrínico, ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroídicos (diclofenaco, fenilbutazona, feprazona, ibuprofeno, ketoprofeno, mefenámico, nimesulida, sulindaco), benziodarona, bicalutamida, carnitina, gemfibrozilo, hidrato cloral, ifosfamida, miconazol, valproico. La ficha técnica de Aldocumar® también recoge un estudio con clorpropamida en el que se ha registrado aumento de su vida media, con posible potenciación del efecto antidiabético, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas¹⁷.

Idea clave

Las interacciones debidas a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas tiene un papel reducido, y escaso en fármacos con amplio intervalo terapéutico, menor del que se le atribuía hace varios años, siendo cada vez mayor el atribuido al metabolismo.



2.2.4. Metabolismo

El metabolismo y la excreción, son los responsables de la eliminación del medicamento del organismo. El metabolismo causa cambios en la estructura molecular de

los medicamentos y produce metabolitos que, normalmente, son menos activos y más hidrosolubles, para facilitar su eliminación.

El metabolismo enzimático es, actualmente, el gran protagonista de las interacciones farmacocinéticas. Los enzimas metabólicos se originaron hace miles de millones de años para eliminar sustancias tóxicas de los organismos. La evolución del sistema metabólico nos ha permitido subsistir ante las sustancias tóxicas que se encuentran en el entorno, en las plantas y en otros alimentos. Para sobrevivir, hubo que desarrollar un sistema capaz de depurar aquello que no interesa, el sistema metabólico. **El objetivo del metabolismo no es otro que transformar las sustancias que ya no son necesarias al organismo o que son tóxicas, para poder eliminarlas.**

A veces, parte de los medicamentos se eliminan antes de ejercer su efecto, se trata del **metabolismo de primer paso. Debido a ello, muchos fármacos, al atravesar la pared intestinal y cuando pasan por el hígado, se metabolizan antes de llegar a la circulación sistémica.**

2.2.4.1. Metabolismo Fase 1

La biotransformación de fármacos suele llevarse en dos fases. Las reacciones de fase 1 consisten en reacciones de oxidación o de reducción, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres o amidas liberando también grupos funcionales.

Estos cambios producen normalmente un aumento de la polaridad de la molécula y determinan algunos de estos resultados¹⁸:

- Inactivación. Conversión de un fármaco activo en otro inactivo.
- Conversión de un fármaco inactivo en otro activo. El producto original se denomina **profármaco**
- Conversión de un fármaco activo en otro activo, con actividad terapéutica similar o distinta a la del fármaco original
- Conversión de un fármaco activo en otro, cuya actividad puede ser tóxica.

En la fase I se introducen grupos polares como: $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, que permiten después las reacciones de conjugación.

Las moléculas resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles, más fácilmente expulsables, principalmente por la orina y por la bilis.

Las reacciones oxidativas de la fase 1 se realizan por el sistema microsómico hepático ó por mecanismos no microsómicos. También se producen reacciones de reducción y de hidrólisis¹⁸.

Reacciones oxidativas realizadas por el sistema microsómico hepático:

- Oxidación alifática,
- Hidroxilación aromática,
- N-desalquilación,
- O-desalquilación
- S-desalquilación,
- Epoxidación,
- Desaminación oxidativa,
- Formación de sulfóxidos,
- Desulfuración,
- N-oxidación
- N-hidroxilación.

Reacciones oxidativas realizadas por mecanismos no microsómicos:

- Oxidación de alcoholes y aldehidos,
- Oxidación de purinas
- Desaminación oxidativa (monoaminoxidasa y diaminoxidasa).

Reacciones por reducción:

- Azorreducción y nitroreducción.

Reacciones de hidrólisis:

- De ésteres y amidas,
- De enlaces peptídicos
- De epóxidos.

Los grandes protagonistas del metabolismo oxidativo son los enzimas del citocromo P- 450 (CYP450). **El papel principal del CYP450, es metabolizar y sintetizar compuestos endógenos como los esteroides, los neuropéptidos o las prostaglandinas**, pero los enzimas también deben desintoxicar el organismo de los compuestos químicos ingeridos, los que se encuentran en los alimentos, en el ambiente y también los medicamentos. Son

enzimas capaces de oxidar compuestos exógenos y también endógenos. Así, **los medicamentos podemos considerarlos como sustancias extrañas que el organismo ha tenido que detectar y adaptarse para poder eliminarlas y evitar su acumulación y toxicidad.**

Idea clave

El CYP450 es un complejo enzimático que engloba una superfamilia de hemoproteínas que se encuentran principalmente en el hígado y en el intestino y, en menor cantidad, en el cerebro, riñones, pulmones y piel, y que metabolizan distintos sustratos. Estas enzimas se caracterizan por su adaptabilidad, por la capacidad de ser inducidas o inhibidas, en muchos casos, pero no siempre, por los propios fármacos que son sus sustratos.



Los enzimas del CYP450 se clasifican según la secuencia de ADN que los codifica; la raíz **CYP** va seguida de un número arábigo que indica la familia, una letra mayúscula que designa la subfamilia y un segundo número arábigo que identifica al enzima individual, como por ejemplo CYP3A4 o CYP3A5.

Pueden existir variantes alélicas, en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas. **Se les describe añadiendo un asterisco (*) seguido de un número**, como por ejemplo, CYP3A5*3, CYP3A5*6 y CYP3A5*1.

La presencia de estas variantes alélicas en determinados individuos es responsable en parte de la variabilidad en la respuesta farmacológica o de la diferente susceptibilidad a los medicamentos y a su toxicidad¹⁹.

Actualmente se han identificado 57 isoenzimas del CYP en los humanos. Las familias 1, 2 y 3 son las que realizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de los fármacos. Tienen un papel destacado los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, siendo los más importantes el CYP3A4, el CYP2D6, y, por los fármacos que metaboliza, también el CYP2C9^{20,21}.

2.2.4.1.1. El CYP3A4

El CYP3A4 es el más predominante de todos. Representa el 30-40% de todos los enzimas, encontrándose principalmente en el hígado y en la mucosa del intestino delgado. Es uno de los enzimas implicados en el metabolismo de primer paso. Es responsable del 30% de la actividad metabólica realizada en el hígado y del 70% de la realizada en el intestino delgado. Es el más importante puesto que es responsable del 50% de los procesos oxidativos que se realizan en el hígado²².

El sitio activo del CYP3A4 es grande si se compara con otros enzimas, lo que le permite aceptar sustratos de elevado peso molecular. El tamaño de la zona activa le permite aceptar sustratos de distintas características estructurales. Cabe destacar que por el hecho de que dos medicamentos se metabolizan por el CYP3A4 no significa que compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes del isoenzima. Es un enzima que puede inhibirse e inducirse.

Tabla 5. Sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4 ^{4,5,22,23}

Sustratos		Inhibidores	Inductores
Alfentanilo	<i>Diclofenaco</i>	Progesterona	Risperidona
Alprazolam	<i>Digoxina</i>	<i>Propafenona</i>	Ritonavir
Amiodarona	Dihidroergotamina	Quetiapina	Ropinirol
Amitriptilina	Diltiazem	Quinidina	<i>Ropivacaina</i>
Amlodipino	Docetaxel	Rabeprazol	Saquinavir
Amlodipino	Domperidona	Reboxetina	<i>Sertralina</i>
Amprenavir	<i>Donezepilo</i>	Repaglinida	Silbutramina
Aprepitant	<i>Dorzolamida</i>	Rifabutina	Sildenafil
Aripiprazol	Doxepina	Rifampicina	Simvastatina
Atazanavir	Doxiciclina	Imipramina	Sirolimus
Atorvastatina	Doxorubicina	Indinavir	Tacrolimus
Bisoprolol	Dronedarona	Isosorbide	Tamoxifeno
Bortezomid	Dutasterida	Isradipino	Tamsulosina
Bosentan	Efavirenz	Itraconazol	Telitromicina
Bromazepam	Eletriptan	Ketoconazol	Temsirolimus
Bromocriptina	Enalapril	Lansoprazol	Teniposido
Buprenorfina	Eplerenona	Letrozol	Teofilina
Buspirona	Ergotamina	Lidocaína	Terfenadina
Busulfan	Eritromicina	<i>Loratadina</i>	<i>Testosterona</i>
Carbamazepina	Escitalopram	Losartan	Ticlopidina
Ciclofosfamida	<i>Esomeprazol</i>	Lovastatina	Tolterodina
Ciclosporina	Estradiol	<i>Metadona</i>	Toremifeno
Cisaprida	Estrógenos conj	Miconazol	<i>Tramadol</i>
Citalopran	Etinilestradiol	Midazolam	Trazodona
Claritromicina	Etopósido	Mifepristona	Triazolam
Clobazam	Etosuximida	Mirtazapina	Trimetoprim
Clomipramina	Felodipino	Montelukast	Troleandomicina
Clonazepam	fenofibrato	Nateglinida	Nelfinavir
Clorzepato	Finasterida	Nelfinavir	Vardenafilo
Clordiazepóxido	<i>Fluoxetina</i>	Nicardipino	Venlafaxina
Clorfeniramina	Flurazepam	Nifedipina	Verapamil
Cloroquina	Flutamida	Nimodipino	Vinblastina
Cocaína	Fluticasona	Nitrendipino	Vincristina
Codeína	Fentanilo	<i>Omeprazol</i>	<i>Voriconazol</i>
Colchicina	<i>Fluvastatina</i>	Ondansetron	<i>Warfarina</i>
Dantroleno	Fosamprenavir	Paclitaxol	Zolpidem
Dapoxetina	Haloperidol	Pimozida	Zonisamida
Dapsona	Hidrocortisona		
Dexametasona	Ifosfamida		
Dextrometorfan			
Diazepam			

En negrita sustratos, inhibidores e inductores potentes. En cursiva, si hay varias vías metabólicas

Como puede verse en la tabla 5, entre los sustratos de este enzima se encuentran antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos-sedantes, opiáceos, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, macrólidos, quinolonas, antiepilépticos, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, inmunosupresores, antineoplásicos, antiparkinsonianos, inhibidores de la proteasa, estatinas, y esteroides. **Entre los inhibidores se encuentran antifúngicos azólicos, antidepresivos y macrólidos y entre los inductores los antiepilépticos carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, y las rifamicinas.**

Similar al 3A4 es el 3A5. El 3A5 presenta una secuencia de aminoácidos que es homóloga en un 83% a la de 3A4. No está claro cómo estas diferencias en la expresión genética alteran el metabolismo de los fármacos²². Otro enzima de esta subfamilia es el CYP3A7, que se encuentra en la fase fetal, pero que está ausente en los adultos.

2.2.4.1.2. El CYP2D6

Es el primer enzima metabólico del que se tiene información. Según recoge Cozza y colaboradores, en 1988, Vaughan detectó niveles plasmáticos muy elevados de desipramina y nortriptilina cuando se administraron con fluoxetina. Tras nuevas comunicaciones, en 1990 se determina que el sistema CYP450 era el responsable de esta interacción potencialmente peligrosa. En 1991, Muller y cols. identificaron el 2D6 como el enzima que es inhibido por la fluoxetina y que metaboliza con reacciones de hidroxilación a los antidepresivos tricíclicos²⁴.

El 2D6 es responsable del 30% de las reacciones de oxidación. Aunque acepta a un número importante de medicamentos como sustratos, su presencia en el hígado es relativamente baja. Para muchos fármacos, especialmente los psicofármacos, es un enzima de baja capacidad y de alta afinidad, que metaboliza preferentemente fármacos a bajas concentraciones. A medida que aumenta la concentración de un fármaco, el metabolismo se traslada principalmente hacia el 3A4, aunque por ser de menor capacidad, ésta será más lenta y menos eficiente, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos y el riesgo de toxicidad.

En la tabla 6 se describen los sustratos e inhibidores de este enzima. Actualmente no se han descrito inductor de este enzima.

Entre los sustratos de este enzima se encuentran antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos, opiáceos, fármacos cardiovasculares. Entre los inhibidores, tienen un papel importante los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 6. Sustratos e inhibidores del CYP2D6 ^{4,5,23,24}

Sustratos				Inhibidores	
<i>Almotriptan</i>	Dextrometorfano	<i>Metoclopramida</i>	<i>Propofol</i>	Amiodarona	Imipramina
<i>Amiodarona</i>	<i>Diltiazem</i>	Metoprolol	Propranolol	Cloroquina	Isoniazida
Amitriptilina	<i>Donezepilo</i>	Mexiletina	<i>Quetiapina</i>	Clorpromazina	Ketoconazol
Amoxapina	Doxepina	Mirtazapina	<i>Ranitidina</i>	Cimetidina	Lidocaina
Aripiprazol	Doxorubicina	Moclobemida	Risperidona	Citalopram	Metadona
Atomoxetina	<i>Estrógenos</i>	Morfina	<i>Ritonavir</i>	Clomipramina	Metimazol
<i>Bisoprolol</i>	Flecainida	<i>Nelfinavir</i>	<i>Ropivacaina</i>	Cloroquina	Miconazol
<i>Bortezomid</i>	Flufenazina	<i>Nevirapina</i>	<i>Saquinavir</i>	Clozapina	Nicardipino
<i>Bupropion</i>	Fluoxetina	<i>Nicardipino</i>	<i>Selegilina</i>	Cocaína	Paroxetina
<i>Buspirona</i>	Fluvastatina	<i>Nicotina</i>	Sertralina	Codeína	Pergolida
<i>Cafeína</i>	Fluvoxamina	<i>Nifedipino</i>	Tamoxifeno	Delavirdina	Pioglitazona
Captopril	<i>Galantamina</i>	Nortriptilina	Tamsulosina	Difenhidramina	Primaquina
Carvedilol	Haloperidol	<i>Olanzapina</i>	<i>Tiotropio</i>	Doxorubicina	Propafenona
Citalopram	Imipramina	<i>Omeprazol</i>	Tolterodina	Bupropión	Propranolol
<i>Clomipramina</i>	<i>Indinavir</i>	<i>Ondansetron</i>	Tramadol	Fluoxetina	Quinidina
Cloroquina	Labetalol	Oxicodona	<i>Trazodona</i>	Norfluoxetina	Ritonavir
<i>Clorpromazina</i>	Lidocaina	<i>Palonosetron</i>	Venlafaxina	Fluvastatina	Ropinirol
<i>Clozapina</i>	Lomustina	Paroxetina	<i>Vinblastina</i>	Flufenazina	Sertralina
Codeína	Maprotilina	Perfenazina	<i>Zolpidem</i>	Fluvoxamina	Sildenafililo
<i>Delavirdina</i>	Metilfenidato	Procainamida	Zuclopentixol	Gefitinib	Terbinafina
		Propafenona		Haloperidol	Ticlopidina
				Imatinib	Tranilcipromina
					Trazodona

En negrita sustratos e inhibidores potentes. En cursiva, si hay varias vías metabólicas.

2.2.4.1.3. El CYP2C9

El 2C9 tiene un papel más secundario, aunque es responsable de la metabolización de importantes fármacos de intervalo terapéutico estrecho.

Tabla 7. Sustratos, inhibidores e inductores del CYP2C9 ^{4,5, 23,25}

Sustratos			Inhibidores		Inductores
Acenocumarol	Glipizida	Rosiglitazona	Amiodarona	Ketoconazol	Carbamazepina
Bosentan	<i>Indometacina</i>	Warfarina	Atorvastatina	Losartan	Etanol
Carmustina	Irbesartan	<i>Sertralina</i>	Cimetidina	Mefenamico	Fenitoína
<i>Celecoxib</i>	Ketoprofeno	Tamoxifeno	Disulfiram	Metronidazol	Fenobarbital
<i>Dapsona</i>	Losartan	Tolbutamida	Clopidogrel	Miconazol	Ritonavir
<i>Diclofenaco</i>	Mefenámico	Torasemida	Delavirdina	Nicardipino	Rifampicina
Fenitoína	<i>Meloxicam</i>	<i>Valdecoxib</i>	Efavirenz	Omeprazol	
Fluoxetina	Mestranol	<i>Valsartan</i>	Fenilbutazona	Pantoprazol	
Flurbiprofeno	<i>Naproxeno</i>	Voriconazol	Fluconazol	Pioglitazona	
<i>Fluvastatina</i>	Nateglinida		Fluoxetina	Piroxicam	
Gliburida,	Pioglitazona		Flurbiprofeno	Ritonavir	
Glimepirida	Piroxicam		Fluvastatina	Rosiglitazona	
<i>Ibuprofeno</i>	Placitaxel		Fluvoxamina	Sulfametoxazol	
			Gemfibrozilo	Trimetoprim	
			Ibuprofeno	Valproico	
			Indometacina	Voriconazol	
			Isoniazida	Zafirlukast	

En negrita sustratos, inhibidores e inductores potentes. En cursiva, si hay varias vías metabólicas

Entre los sustratos de este enzima se encuentran antidiabéticos orales (sulfonilureas), anticoagulantes orales (acenocumarol y enantiómero S de la warfarina, el más potente) y varios antiinflamatorios no esteroideos, como puede verse en la tabla 7.

Caso clínico

Interacción entre simvastatina y warfarina ²⁶

Una mujer de 82 años, en tratamiento anticoagulante con warfarina, presentó un aumento del INR tras sustituir la atorvastatina que tomaba por simvastatina. Presentó una hemorragia cerebral grave y posteriormente murió.

La mujer que tenía antecedentes de hipertensión, estaba recibiendo desde hacía tiempo aspirina tras eventos isquémicos, y había estado recibiendo warfarina durante 30 años debido a una serie de episodios de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Se sustituyó la atorvastatina por simvastatina, 10 mg/día, según las recomendaciones de las autoridades noruegas. Fue hospitalizada 4 semanas después, cuando en un control del INR de rutina éste dio un valor >8, siendo 2,5 durante los 2 años anteriores.

No tenía signos de hemorragia, excepto un sangrado por la nariz, algunos días antes, y tenía algunos morados y constipación. La TA en el ingreso fue de 198/118mm Hg.

Se le prescribió vitamina K y reposo. A las pocas horas perdió la sensibilidad en el brazo derecho y posteriormente no lo pudo mover. Presentó asimetría facial y la TAS era de 220mm Hg. Posteriormente perdió la consciencia e hizo un paro respiratorio. Un escáner reveló hemorragia central en el hemisferio cerebral izquierdo con sangrado en los ventrículos. Murió a las pocas horas. Según la escala de probabilidad de Naranjo la sustitución de la atorvastatina por simvastatina se consideró probable... La edad avanzada de la paciente, la comedición con aspirina, los antecedentes de eventos cerebrovasculares y la hipertensión fueron factores que pudieron empeorar los resultados clínicos, junto con la elevación del INR.



Discusión

- En el caso citado, tal como reconocen los autores, se dieron varios factores que favorecieron la fatal evolución de la paciente.
- Esta interacción fue de tipo farmacocinético. El enantiómero S de la warfarina, es de 2,7 a 3,8 veces más potente que el R, y es sustrato del CYP2C9. El R lo es del CYP1A2 y CYP3A4, siendo las interacciones que afectan al 2C9, las que pueden tener mayor repercusión clínica.
- El resto de las estatinas, excepto la rosuvastatina que no tiene y la fluvastatina que lo tiene moderado, tienen un efecto inhibitor leve del 2C9.
- Posiblemente, si no hubiera habido otros factores de riesgo como edad de 82 años, hipertensión, tratamiento concomitante con aspirina, no se hubiera producido la hemorragia cerebral. Pero también fue decisivo el que no se realizaran controles del INR, tras la sustitución. El valor de INR>8, se observó en un control de rutina, a las 4 semanas de la sustitución, y la paciente ya presentaba signos clínicos de hipocoagulabilidad excesiva

Finalmente, destacar que los otros citocromos tienen un papel más secundario, como se ha comentado anteriormente.

2.2.4.2. Metabolismo Fase 2

En esta fase del metabolismo, los fármacos o los metabolitos obtenidos en la fase I se unen a una serie de moléculas endógenas, que los hacen más solubles. Suelen ser reacciones de conjugación en las que se emmascara un grupo funcional por la adición de nuevos radicales. La unión con acetilo, sulfato, glucurónico o ciertos aminoácidos, incrementa, aún más, la polaridad del fármaco y le permiten ser más fácilmente excretado.

Los enzimas más conocidos son las glucuronosiltransferasas (UGT), la N-acetiltransferasa (NAT), las sulfotransferasas (ST) y las metiltransferasas (MT).

De todos los procesos, la glucuronidación es el más importante. De las moléculas implicadas, las más abundantes son las de la familia de la UGT. Muchos productos endógenos, como la bilirrubina, los ácidos biliares, la tiroxina y los esteroides, son sustratos de la UGT. Tras la glucuronidación, las β -glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción y la porción de fármaco no conjugada llega a la circulación enterohepática. Es un sistema de “reciclado”, que depura lentamente los compuestos conjugados y libera el glucurónido para su reutilización ²⁷.

Existen varias subfamilias, de las que la más importante es la 1A. De la 1A se han identificado varios compuestos: UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A9 y UGT1A10. A pesar de que se sabe que actúan sobre varios fármacos, todavía no se ha establecido el verdadero papel que tienen en el metabolismo de los medicamentos y en las interacciones farmacológicas.

Cabe destacar que **algunas interacciones observadas *in vitro*, por estos mecanismos, no se han corroborado en la clínica.** Un ejemplo lo tenemos en la interacción entre irinotecan y sorafenib. “En estudios *in vitro*, sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9, por lo que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se eliminan por esta vía, como por ejemplo el irinotecan, si se administran concomitantemente. **La asociación de sorafenib y de irinotecan produjo un aumento del AUC del metabolito activo del irinotecan, el SN-38, del 67-120%, y un incremento del irinotecan del 26-42%**²⁸. **No se ha evaluado la significación clínica de esta posible interacción, pero el laboratorio fabricante del sorafenib recomienda precaución.**

Los otros procesos, tienen un papel menor en el metabolismo farmacológico y su papel en el escenario de las interacciones farmacológicas, actualmente, es secundario.

2.2.4.3 Variabilidad metabólica: Inhibición e inducción enzimática.

Una de las características de los enzimas metabólicos, tanto los de fase I como los de la fase II es su variabilidad. Pueden variar por la presencia de otras moléculas, entre ellas algunos fármacos, o por la situación clínica del paciente.

Idea clave

Debido a esta variación puede disminuir o aumentar la actividad enzimática. Este fenómeno se denomina inhibición o inducción enzimática, y la consecuencia puede ser una interacción farmacológica.



sobre todo si los sustratos son fármacos de intervalo terapéutico estrecho, como son las hormonas sexuales, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, la digoxina, los antiepilépticos, el litio y los inmunosupresores como la ciclosporina, tacrolimus o micofenolato de mofetilo.

2.2.4.3.1. Inhibición enzimática

La inhibición enzimática es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta un isoenzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos. Cuando el fármaco objeto, sustrato de este isoenzima, se encuentra con el sistema enzimático inhibido, se metaboliza en menor cantidad o más lentamente, aumentando la exposición al fármaco y el riesgo de toxicidad.

El tipo de inhibición más frecuente es el competitivo, el que se da cuando dos fármacos van al mismo sitio activo. El de mayor afinidad se une al receptor, impidiendo que lo haga el otro y que se metabolice. También puede ocurrir cuando la unión del inhibidor se une a otra zona y modifica el receptor, impidiendo que el sustrato, fármaco objeto se metabolice. **Es una inhibición no competitiva.**

Idea clave

Los inhibidores potentes son los que tienen una gran afinidad para unirse a los receptores, impiden que el fármaco con menor afinidad (el sustrato) se metabolice, aumentando su exposición y el riesgo de toxicidad.



La inhibición también puede ser reversible o irreversible.

Idea clave

En la inhibición reversible, al abandonar el inhibidor el enzima, éste mantiene su actividad metabólica. En la inhibición irreversible, el inhibidor inactiva el enzima y se impiden posteriores uniones.



En el caso de la inhibición irreversible se precisa una nueva síntesis enzimática, por lo que las consecuencias pueden ser mayores, ya que el efecto dura hasta que se sintetice de nuevo. **Es el caso de los macrólidos claritromicina, eritromicina y troleandomicina.**

A destacar

Interacciones fatales entre claritromicina y colchicina²⁹

El tratamiento concomitante de colchicina y claritromicina puede aumentar el riesgo de mortalidad, comparado con el tratamiento secuencial de ambos fármacos, según los resultados de un estudio retrospectivo.

Las comparaciones caso-control se realizaron entre pacientes que recibieron colchicina y claritromicina concomitantemente (n = 88) o secuencialmente (ambos fármacos administrados en el mismo ingreso n=28). Se investigó la incidencia y el riesgo de reacciones adversas, incluyendo muerte y/o pancitopenia. La tasa de mortalidad fue del 10.2% (9 pacientes) en el grupo del tratamiento concomitante, comparado con 3.6% (1) en el grupo secuencial, y la pancitopenia se desarrolló en 9 y 0 pacientes, respectivamente.

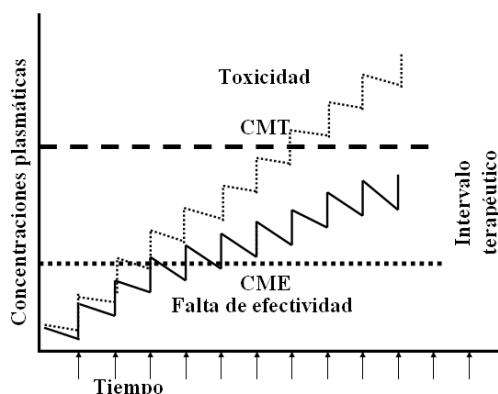
Un análisis multivariante en el grupo "concomitante" demostró que una dosis alta total de colchicina fue independientemente asociada con pancitopenia ([RR] 1.89; 95% CI, 1.23, 2.89), y un periodo mayor de solapamiento de la terapia (2.16; 1.41, 3.31), insuficiencia renal de base (9.1; 1.75, 47.06) y ocurrencia de pancitopenia durante la hospitalización (23.4; 4.48, 122.7) fue independientemente asociada con la muerte. Cuatro muertes fueron consecuencia de fallo renal, insuficiencia cardiaca congestiva y fallo multiorgánico y los autores comentaron: "estas muertes pueden explicarse por la toxicidad directa de la colchicina en varios órganos... Especialmente en los pacientes con IR crónica previa al ingreso hospitalario".



Discusión

- Esta interacción farmacológica es responsable de varias muertes, por lo que si se está en tratamiento con colchicina, aunque sea de forma puntual, debe informarse al médico. La colchicina es un fármaco de intervalo terapéutico estrecho.
- Los síntomas de la toxicidad de la colchicina pueden tardar varias horas en manifestarse, lo que dificulta el tratamiento.
- La claritromicina es un potente inhibidor irreversible del CYP3A4, lo que explica la gravedad de la interacción. Debería reservarse para las situaciones en que no hay alternativas terapéuticas.
- La gravedad de los efectos adversos de la colchicina y el hecho de que en ocasiones se utilice "si precisa", como un analgésico cualquiera, hace que no se le relacione con la posible toxicidad que su "sobredosis" puede causar.

Figura 3: Inhibición enzimática



Idea clave

Con la inhibición enzimática se obtienen concentraciones mayores del sustrato, con un posible aumento de toxicidad.

Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede producirse pérdida de eficacia.



La inhibición tiene un efecto inmediato. Hay que tener en cuenta que **al retirar el inhibidor, excepto en el caso de la inhibición irreversible, la actividad metabólica se recupera rápidamente, pudiendo darse una pérdida de efectividad.** Sería un efecto similar al de la inducción enzimática, por lo que debe observarse al paciente, y si es posible monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción. **Puede ser necesario ajustar las dosis.**

Idea clave

Si el medicamento que se administra es un profármaco o tiene metabolitos activos, la inhibición puede causar una pérdida de eficacia terapéutica. Si el fármaco objeto es de intervalo terapéutico estrecho, el riesgo es mayor.



Un ejemplo de **interacción de un profármaco** es el de la terfenadina. La terfenadina es un profármaco sustrato del CYP3A4 que debe metabolizarse para ejercer su efecto terapéutico. La fexofenadina, responsable directo de la actividad farmacológica no causa cardiotoxicidad, pero el profármaco tiene la capacidad de prolongar el segmento QT y causar arritmias cardíacas y “torsades de pointes”, que pueden ser mortales. La inhibición de este enzima evita el efecto antihistamínico y aumenta el riesgo de cardiotoxicidad.

La inhibición enzimática ha sido propuesta por algunos autores como forma de reducir las dosis de los fármacos objeto de la interacción o para mantener la eficacia de algunos fármacos. Aunque las diferencias interindividuales y la posible variabilidad hacen que sea una práctica poco recomendada, sí se utiliza en algunos casos. **El ritonavir, como potenciador farmacocinético, en asociación con otros inhibidores de la proteasa, permite mantener las concentraciones plasmáticas que permiten su acción**

terapéutica. La utilización del zumo de pomelo, inhibidor del 3A4, fue precursor de esta interacción beneficiosa.

Una interacción importante y potencialmente grave es la que impide la biotransformación del tamoxifeno. **El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse en endoxifeno para ser activo, y para ello necesita la actividad del CYP2D6.** Si se administran inhibidores de este isoenzima puede haber fallo terapéutico del tamoxifeno.

A destacar

Interacción entre fluoxetina y tamoxifeno ⁵	
Riesgo Grave	Documentación Documentada
<p>Descripción La utilización de fluoxetina, paroxetina o sertralina, inhibidores potentes o moderados del CYP2D6, en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, sustrato de este isoenzima, podría doblar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama según los resultados de un estudio presentado al Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse en endoxifeno para ser activo. En el estudio se compararon los resultados en 945 mujeres que sólo tomaban tamoxifeno, con los de 353 que además tomaban estos antidepresivos. En el grupo de los antidepresivos, la tasa de recaídas fue del 13,9% frente al 7,5% en el grupo que sólo tomaba tamoxifeno</p> <p>Recomendación A pesar de la controversia actual, y hasta disponer de más información, se recomienda evitar el uso concomitante durante periodos prolongados de tamoxifeno con antidepresivos, o con otros fármacos inhibidores potentes o moderados del CYP2D6. Este efecto no se observó cuando los antidepresivos fueron citalopram, escitalopram o fluvoxamina. En el estudio de Kelly et al, se observó un efecto de reducción del riesgo, no significativo, con fluvoxamina, por lo que pueden ser antidepresivos de elección en pacientes en tratamiento con tamoxifeno</p> <p>Observaciones Existe controversia sobre el papel real que ejercen los inhibidores del CYP2D6 en la transformación del tamoxifeno y su significación clínica. También pueden influir los polimorfismos de este isoenzima y la adherencia a los tratamientos</p> <p>Bibliografía Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. <i>BMJ: Online first</i> [8 pages], 2010. Disponible en: http://www.bmj.com</p> <p>Aubert RE, Staneck EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, Skaar TC, Desta Z, Flockhart DA. Increased risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. Disponible en: http://www.abstract.asco.org/AbstView_65_31983.html (consultado el 10 de junio de 2009)</p> <p>Dezentje V, van Blijderveen NJ, Gelderblom H et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: a pharmacoepidemiologic study. Disponible en: http://www.abstract.asco.org/AbstView_65_32720.html (consultado el 10 de junio de 2009)</p> <p>Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Araba B, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2005;97:30-39</p>	



2.2.4.3.2. Inducción enzimática

La inducción es el efecto contrario. Puede deberse a un aumento de la síntesis de los enzimas proteicos o a una disminución de su degradación proteica. El aumento de la síntesis enzimática es el resultado de un aumento de la formación del ARN mensajero (transcripción) o en la translación de éste a proteína.

En la mayoría de los casos, la inducción de los enzimas CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. La inducción es selectiva, de

forma que los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos, a excepción del etanol que induce el CYP2E1 por un mecanismo no transcripcional. Normalmente, se activan proteínas específicas intracelulares, que suelen comportarse como receptores nucleares.

Una vez asociado el inductor al receptor, el complejo se traslada al núcleo, donde interactuará como un elemento de respuesta específico para cada CYP.

Del Arco y Flórez señalan 5 receptores relacionados con la inducción enzimática

- **Receptor AHR** (aryl hydrocarbon receptor). Su inducción sobreexpresa el CYP1A1, el CYP1A2 y el CYP 1B1. Sus ligandos comprenden los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las digoxinas.
- **Receptor PXR** (pregnane X receptor). Media la inducción de los genes CYP3A4 y CYP3A7 (en menor grado CYP2C8 y CYP2C9). Entre sus ligandos endógenos se encuentran las hormonas esteroideas y sus metabolitos (progesterona, estrógenos, corticoides, 5 β -pregnano, androstanol), y entre los exógenos la hipertrofina (componente de la hierba de San Juan), la dexametasona, la rifampicina, el fenobarbital, el nifedipino, el clotrimazol y la mifepristona.
- **Receptor CAR** (constitutively active receptor). La activación del CAR provoca la inducción del CYP2 (B6, C8, C9) y CYP3A4. Puede actuar sin necesidad de estar previamente activado por un ligando, aunque precisa, en este caso, la presencia de un coactivador nuclear, el SRC-1. Entre los medicamentos que pueden actuar a través de este receptor está á fenitoína y el fenobarbital. El fenobarbital, que ejerce un efecto inductor a través de este receptor, y que no se fija al CAR, actuaría suprimiendo la acción inhibitoria endógena de ligandos naturales.
- **Receptor PPAR- α** (peroxisome proliferator activated receptor). Entre los fármacos que actúan a través de este receptor se encuentran los fibratos, que inducen los enzimas del CYP4A, catalizadores de la oxigenación de diversos ácidos grasos, entre los que se incluyen el ácido araquidónico y sus derivados ecosanoides.
- **Receptor GR** (glucocorticoid receptor) Los glucocorticoides también pueden provocar la inducción del CYP, pero en su mayoría lo hacen mediante la interacción del GR con otros receptores. El único gen inducido directamente por el GR es el CYP3A5¹⁸.

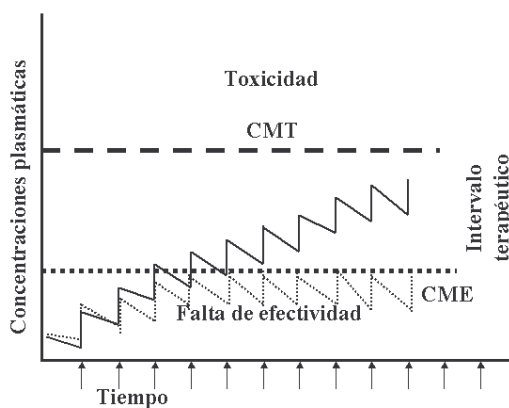
Los activadores prototípicos del PXR como **la rifampicina** o los activadores prototípicos de CAR como **el fenobarbital o la fenitoína se encuentran implicados en interacciones con importantes repercusiones clínicas.**

En estudios realizados con cultivos de hepatocitos humanos se ha comprobado que la rifampicina conduce a la sobreexpresión no sólo del CYP3A4 y glicoproteína P, sino también de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C129, UGT1A1 y del transportador MRP2. Asimismo, en estudios en individuos sanos se ha observado que el tratamiento con rifampicina conduce a un aumento del contenido intestinal de glicoproteína P, UGT1A1 y MRP2 ³⁰.

El resultado es un aumento de la inducción enzimática y de la actividad de los transportadores de membrana.

Algunos fármacos y elementos medioambientales, como el humo, pueden hacer que aumente la síntesis de proteínas del P450, aumentando el número de sitios disponibles para la biotransformación de los fármacos. **Cuanto más sitios disponibles haya, más sustrato se metabolizará a la vez.** Se reduce la cantidad de sustrato y se aumenta la de los metabolitos.

Figura 4: Inducción enzimática



Idea clave

Se obtienen concentraciones menores del sustrato, con una posible pérdida de efectividad.



Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede darse toxicidad.

También hay que tener en cuenta que al suspender el inductor, las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de la interacción pueden aumentar, y con ello el riesgo de toxicidad.

Caso clínico

Interacción entre rifampicina y anticonceptivos orales ³¹

Dos mujeres en tratamiento anticonceptivo oral quedaron embarazadas durante el tratamiento concomitante con Rifinah® (rifampicina/isoniazida).

Una mujer de 33 años de edad, en tratamiento con ketoprofeno, paracetamol y etinilestradiol /levonorgestrel 0,03/0,05mg, inició un tratamiento de 3 meses de isoniazida y rifampicina oral, 2 comprimidos de Rifinah® al día, al dar positivo un test de tuberculina. También recibió dos perfusiones de infliximab por una espondilitis anquilosante. Presentó amenorrea al mes de iniciar el infliximab y a los 2 meses de iniciar la rifampicina. Una prueba de embarazo posterior dio positivo

Una mujer de 27 años que estaba recibiendo etinilestradiol/desogestrel 0,03/0,15mg, inició tratamiento con isoniazida y rifampicina oral 2 comprimidos de Rifinah® al día, tras dar positivo en una prueba de tuberculina. La paciente que estaba en tratamiento con AINE y adalimumab por una espondilitis anquilosante quedó embarazada y dio a luz a un niño.



Discusión

- En ambos casos, las pacientes estaban diagnosticadas de espondilitis anquilosante, por lo que recibían tratamiento con AINE y con infliximab o adalimumab.
- La administración de rifampicina, inductor enzimático del CYP3A4, causó el aumento del metabolismo de los anticonceptivos orales y su fracaso terapéutico con dos embarazos

Al igual que en el caso de la inhibición, si el medicamento que se administra es un profármaco o un fármaco con metabolitos activos, que se metabolizan a su vez por otros enzimas, la inducción puede causar toxicidad.

Es importante destacar que la inducción se manifiesta más tardíamente que la inhibición.

El hecho de que haya pocos fármacos inductores, como puede verse en las tablas 5 y 7, hace que sea más fácil prevenirlas o controlarlas

Un caso poco frecuente es el de utilizar un inhibidor enzimático para contrarrestar una inducción, como en el caso de la interacción entre rifampicina, tacrolimus que se solucionó con itraconazol, que se describe a continuación.

Caso clínico

Interacción entre rifampicina y tacrolimus ³²

Una mujer de 50 años de edad, que había recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas para un síndrome mielodisplásico, presentó disminución de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus tras ser tratada simultáneamente con rifampicina por una tuberculosis pulmonar.

La mujer inició tratamiento con tacrolimus, a una dosis de 0,03 mg/kg, ajustando para mantener una concentración de 15–30 ng/mL. Posteriormente pasó a tacrolimus oral a una dosis para mantener una concentración plasmática de 5–10 ng/mL.

A los 5 meses del trasplante, mientras recibía una dosis de tacrolimus de 3 mg/día, inició tratamiento con rifampicina 300 mg/día, isoniazida, etambutol y pirazinamida por una tuberculosis pulmonar. Poco después, la concentración de tacrolimus disminuyó a niveles indetectables. A pesar de duplicar la dosis de tacrolimus a 6 mg/día, la concentración de tacrolimus todavía era indetectable.

La paciente precisó itraconazol oral como profilaxis de una infección micótica, y a los 8 días la concentración valle de tacrolimus alcanzó los 5,7 ng/mL con dosis de 3mg al día.

Se mantuvo la pauta tuberculostática durante 12 meses en que se dio por curada la tuberculosis pulmonar.



Discusión

- La inducción enzimática causada por la rifampicina sobre el CYP3A4 es tan potente que el aumento de la dosis de tacrolimus, sustrato de este isoenzima, fue insuficiente para mantener dosis terapéuticas.
- Al añadir el itraconazol, inhibidor del CYP3A4, éste contrarrestó el efecto inductor de la rifampicina y fue capaz de obtener concentraciones terapéuticas de tacrolimus.
- Los autores de la publicación consideran que se debería reconocer que la administración de itraconazol puede ser una opción para compensar el efecto de la rifampicina sobre el metabolismo de tacrolimus, ya que el aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina fue incapaz de alcanzar los niveles de sangre terapéutica del tacrolimus.
- A causa de la posible variabilidad y al riesgo de introducir un nuevo medicamento, esta opción debería considerarse como una alternativa de urgencia.

2.2.4.4. Farmacogenética. Polimorfismos

Pero no toda la variabilidad en la respuesta farmacológica la causa la inhibición y la inducción farmacocinética, en ocasiones **las alteraciones genéticas pueden contribuir a que se produzcan interacciones farmacológicas**. La variabilidad genética también se denomina polimorfismo, y se ha asociado con las diferencias étnicas, lo que se explica por la adaptabilidad del organismo para metabolizar las sustancias del entorno.

Mayoritariamente, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. **El par de alelos más frecuente se denomina “tipo salvaje” (wild type)**. Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos. Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes, nos encontramos ante un **metabolizador lento**, con menos capacidad para biotransformar los

sustratos. Por el contrario, cuando hay copias extras de los alelos, nos encontramos ante **metabolizadores rápidos o ultrarrápidos**, según el grado de variabilidad.

Desde mitad del siglo pasado se conoce la variabilidad de algunos individuos para metabolizar la isoniazida, imprescindible en la época en el tratamiento de la tuberculosis. Se vio que el 50% de la población caucásica la acetilaba más lentamente que el resto y se descubrió que existía polimorfismo en el gen de la N-acetiltransferasa-2 y una expresión reducida del enzima NAT-2. Ésta fue la alerta de que podían haber diferencias importantes en la metabolización de los fármacos. Posteriormente se observó que tenían una mayor probabilidad de presentar efectos adversos a ciertos fármacos. Actualmente, ya se han descubierto polimorfismos en los enzimas más importantes y día a día se confirma la importancia de los polimorfismos en terapéutica, como, posiblemente lo tengan en el caso de la interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones.

A destacar

Interacción entre clopidogrel y omeprazol⁵	
Riesgo Grave	Documentación Documentada
<p>Descripción Estudios publicados indican que el clopidogrel es menos efectivo en unos pacientes que en otros. Las diferencias se atribuyen a polimorfismos genéticos y a su asociación con fármacos que alteran su metabolismo. Los resultados del estudio OCLA (Omeprazol Clopidogrel Aspirina), indican que el omeprazol reduce el efecto del clopidogrel sobre la activación plaquetar. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son sustratos del CYP2C19, isoenzima que metaboliza el profármaco clopidogrel en el metabolito activo, pero, el omeprazol y el esomeprazol actúan además como inhibidores de este isoenzima, por lo que el riesgo de fallo terapéutico es mayor</p> <p>Recomendación La FDA y la AEMPS, ante los datos de seguridad publicados, recomiendan que se reevalúe la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel. La FDA recomienda evitar la asociación con inhibidores potentes del CYP2C19, como omeprazol, esomeprazol y cimetidina. Según los datos publicados (falta conocer los datos específicos con lansoprazol y rabeprazol) el pantoprazol podría ser el IBP de elección</p> <p>Observaciones No se observó riesgo de infarto de miocardio recurrente cuando se asoció pantoprazol con clopidogrel OR (95% IC):1,02 (0,70-1,47). En un análisis retrospectivo con los datos del programa Tennessee Medicaid, se observó un aumento de la incidencia de hospitalización por sangrado GI (HR 0,50(95%IC 0,39 0,65) en los pacientes no tratados con IBP.</p> <p>Bibliografía Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2010; 152: 337-45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-152-6-201003160-00003</p> <p>AEMPS. Nota informativa 2010/4 de 27 de abril de 2010: Interacción de Clopidogrel con los IBP: Actualización de la Información y recomendaciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm (consultado el 30 de abril de 2010)</p> <p>FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 26 de enero de 2009. URL: http://www.fda.gov</p> <p>Juuelink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. <i>CMAJ</i> 2009; DOI:10.1503/cmaj.082001. Disponible en http://www.cmaj.ca (consultado el 30 de enero de 2009)</p> <p>Pezalla E, Day D, Pallidath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2008; 52: 1038-1039</p> <p>Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Adgrall J-F, Boschat J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazol Clopidogrel Aspirin) Study. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2008; 51: 256-260</p> <p>Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazol: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2008; 51: 261-263</p>	



Discusión

- Existe cierta controversia en la importancia de esta interacción y, posiblemente, el tema no esté aún cerrado. El peso del omeprazol dentro del grupo de los IBP, como fármaco más prescrito, hace que su papel en la interacción confunda con el papel que ejercen los otros fármacos del grupo.
- Juuelink y col. encuentran que de 13.636 pacientes a los que se prescribió clopidogrel tras infarto agudo de miocardio (IAM), 734 de los pacientes reingresaron por IAM. Tras ajustes multivariados el uso de IBP se asoció con un aumento del riesgo de reinfarto (OR: 1,27, 95% CI 1,03–1,57). En el análisis estratificado, pantoprazole, que no inhibe el CYP2C19, no se asoció con readmisión por infarto de miocardio (OR: 1,02, 95% CI 0,70–1,47).

2.2.5. Proteínas transportadoras en las membranas celulares: Glicoproteína P

Desde hace unos 40 años, se observó que ciertos tipos de cáncer se volvían resistentes a algunos quimioterápicos. Posteriormente **se descubrió que un gen, el denominado MDR (*multidrug resistance*), en el cromosoma 7 de las células cancerígenas, sobreexpresaba una proteína transportadora de membrana para algunos fármacos antineoplásicos, como los alcaloides de la vinca y el paclitaxel³³**. Esta glicoproteína se denominó **glicoproteína P** (P indica permeabilidad). **Tiene capacidad para expulsar fármacos y metabolitos endógenos fuera de la célula, modificando así su distribución en el organismo.** Se localiza en la membrana apical de las células secretoras, donde desempeña un papel defensivo para segregar sustancias extrañas al organismo y metabolitos en la luz intestinal, orina, bilis e incluso en la barrera hematoencefálica para proteger el cerebro de la acumulación excesiva de fármacos.

Se encuentra ampliamente representada en la mucosa intestinal, en la membrana luminal del túbulo renal proximal, en el canalículo biliar, en las glándulas suprarrenales, en el endometrio y en los pies astrocitarios de la barrera hematoencefálica^{33,34}.

Idea clave

La glicoproteína P protege el organismo frente a sustancias que se consideran tóxicas, reduce su absorción, acelera su eliminación y reduce el acceso a zonas críticas, como son el sistema nervioso central, el feto y el aparato reproductor.



Este papel protector explica que se encuentre en órganos vitales y en las zonas de entrada y salida del organismo.

Su actividad puede verse alterada por distintos polimorfismos genéticos, y por la acción inhibidora o inductora de distintos fármacos. El descubrimiento de la glicoproteína P ha explicado alteraciones farmacocinéticas que antes no se podían entender, y su variabilidad es motivo de interacciones farmacológicas importantes, como por ejemplo la observada cuando se asocian rifampicina y linezolid.

A destacar

Interacción entre atorvastatina y digoxina ³⁵
<p>En dos estudios se evaluó el efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de la digoxina en 24 voluntarios sanos, que recibieron 0,25mg diarios de digoxina, durante los primeros 10 días solo digoxina y con atorvastatina, 10 mg o 80 mg, durante los últimos 10 días.</p> <p>Con dosis de 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de la digoxina, en estado estacionario, no se modificaron apenas. Con 80 mg de atorvastatina fueron ligeramente superiores a las concentraciones obtenidas tras la administración de digoxina sola, observándose aumentos del 20% y del 15% en la C_{máx} y AUC, respectivamente.</p> <p>Estos resultados son consistentes con un aumento en el grado de absorción de la digoxina en presencia de atorvastatina, inhibidora de la glicoproteína P, y de la inhibición de la secreción de digoxina en el lumen intestinal y en los túbulos renales, reduciéndose también su eliminación.</p>



Discusión

- La inhibición de la glicoproteína P causada por la atorvastatina, aumentó la exposición a la digoxina. La utilización de dosis bajas no lo afectó en el periodo analizado, pero las dosis elevadas de atorvastatina sí causaron aumentos significativos a los 10 días, periodo que duró el estudio.
- La utilización de dosis elevadas de la estatina, hace que el riesgo de interacción sea más que probable.
- La existencia de alternativas a la atorvastatina, como la fluvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina, que, no afectan a la glicoproteína P, podrían ser de elección en pacientes tratados con digoxina.

En la tabla 8 se detallan los medicamentos que se sabe que pueden afectarse por la glicoproteína P, o modificar su acción.

Como puede verse en las tablas 5 y 8, muchos de los sustratos, inhibidores e inductores de la glicoproteína P lo son también del CYP3A4, lo que aumenta el riesgo de interacción, al alterar la cantidad de medicamento disponible a través de dos mecanismos diferentes.

Tabla 8. Sustratos, inhibidores e inductores de la glicoproteína P ^{4,5,33}

Sustratos			Inhibidores		Inductores
Aldosterona	Etoposido	Nortriptilina	Amiodarona	Metadona	Carbamazepina
Aliskiren	Fenitoína	Ondansetron	Amitriptilina	Nelfinavir	Dexametasona
Amiodarona	Fenotiazinas	Paclitaxel	Atorvastatina	Nicardipino	Doxorubicina
Amitriptilina	Fexofenadina	Paliperidona	Bromocriptina	Nilotinib	Fenobarbital
Amoxicilina	Fosamprenavir	Pravastatina	Ciclosporina	Ofloxacino	Hipérico
Amprenavir	Hidrocortisona	Quetiapina	Ciproheptadina	Omeprazol	Prazosina
Atorvastatina	Idarubicina	Quinidina	Claritromicina	Pantoprazol	Rifampicina
Carbamazepina	Imatinib	Ranitidina	Cloroquina	Pimozida	Ritonavir
Carvedilol	Indinavir	Rifampicina	Clorpromazina	Pomelo, zumo	Tipranavir
Celiprolol	Irinotecan	Ritonavir (cron)	Darunavir	Probenecid	Trazodona
Cetirizina	Lansoprazol	Saquinavir	Dipiridamol	Progesterona	Vinblastina
Ciclosporina	L-Dopa	Simvastatina	Diltiazem	Propafenona	
Cimetidina	Lidocaina	Sirolimus	Dronedarona	Propranolol	
Ciprofloxacino	Loperamida	Tacrolimus	Eritromicina	Quinidina	
Cloroquina	Loratadina	Temsirolimus	Espironolactona	Reserpina	
Colchicina	Losartan	Teniposido	Fenotiazinas	Ritonavir (in)	
Corticosteroides	Lovastatina	Terfenadina	Fentanilo	Saquinavir	
Daunorubicina	Metotrexato	Verapamilo	Haloperidol	Simvastatina	
Desloratadina	Mitomicina	Vinblastina	Hidrocortisona	Tacrolimus	
Dexametasona	Morfina	Vincristina	Imipramina	Tamoxifeno	
Digitoxina	Nadolol		Itraconazol	Terfenadina	
Digoxina	Morfina		Ketoconazol	Testosterona	
Diltiazem	Nadolol		Lansoprazol	Trifluoperazina	
Docetaxel	Nelfinavir		Lidocaína	Verapamilo	
Doxorubicina	Nicardipino		Lopinavir	Vinblastina	
Eritromicina			Lovastatina	Vitamina E	
Estradiol			Maprotilina		

En negrita sustratos, inhibidores e inductores potentes.

Además de la glicoproteína P, se han descubierto otros transportadores de membrana. Éstos se clasifican en dos superfamilias, la ABC (ATP-Binding Cassette), transportadores activos primarios, a la que pertenece la glicoproteína P y la MF (major Facilitator) transportadores activos secundarios o terciarios. La mayoría de los miembros de la superfamilia ABC catalizan el transporte activo asociado a la hidrólisis de ATP, mientras que los de la MF median la difusión facilitada o el transporte activo asociado casi siempre al cotransporte de H⁺ o de Na⁺. Los transportadores BSEP (bomba exportadora de sales biliares) integrante de la ABC y los OATP (polipéptido transportador de aniones orgánicos) y NTCP (co transportador de sodio-taurcólico) de la superfamilia MF, tienen un papel secundario en el transporte de fármacos y de las interacciones farmacológicas³⁴.

Actualmente se sabe que la acción de la glicoproteína P puede modificar tanto la absorción como la eliminación de los fármacos.

2.2.6. Excreción

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo. Los órganos encargados son los riñones, hígado, sistema biliar e intestinos.

2.2.6.1. Excreción renal

El riñón es el órgano más importante en la excreción, especialmente de los fármacos y metabolitos hidrosolubles. Los tres principales sistemas utilizados son la **filtración glomerular**, la **secreción tubular** y la **reabsorción tubular**.

Las alteraciones en la excreción renal de medicamentos puede deberse a **variación del pH de la orina** (reabsorción pasiva), a **variaciones de la secreción tubular de fármacos** (activa) y a la **variación del flujo renal**.

Las interacciones referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo, o con la absorción, ya que **las interacciones, clínicamente significativas sólo se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas**³⁶.

Como ejemplo de interacción farmacológica en que el motivo es la alteración de la excreción, lo tenemos en la amantadina, antivírico y antiparkinsoniano que no presenta metabolismo hepático. **La amantadina se elimina casi exclusivamente por la orina, por filtración glomerular y por excreción tubular. La excreción urinaria depende del pH, si la orina se acidifica, aumenta la excreción renal y puede reducirse su efecto terapéutico.**

Otro caso es el de la memantina, antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del ácido glutámico, indicado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. **La memantina se metaboliza poco en el organismo, apenas un 20%, por mecanismos desconocidos, en metabolitos inactivos. Se excreta fundamentalmente en orina, con un 50% de la dosis inalterada. La eliminación se produce por filtración glomerular y secreción tubular. Además se ha descrito un proceso de reabsorción tubular mediada por proteínas transportadoras de cationes. La alcalinización de la orina ocasiona una reducción de la eliminación renal de 7-9 veces. Algunos principios activos como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina (químicamente relacionado con la memantina), por lo que podrían interactuar con la memantina y aumentar sus niveles plasmáticos**³⁷

Un ejemplo de interacción beneficiosa es la que se utiliza en caso de sobredosis, ya que no existe un antídoto específico. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo, lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

2.2.6.2. Excreción biliar

La excreción biliar se produce siempre con gasto energético, ya que se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. La glucuronidación del fármaco a nivel hepático facilita la excreción biliar.

Al depender de un receptor, éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades físico-químicas similares, lo que favorece la aparición de interacciones farmacológicas. La excreción biliar se da sobre todo en fármacos de peso molecular superior a 300 y que presentan grupos polares y/o lipófilos.

En ocasiones el fármaco excretado por la bilis puede ser reabsorbido a nivel intestinal (circulación enterohepática), lo que puede aumentar la sobreexposición al fármaco.

2.2.6.3. Excreción intestinal

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre al interior del intestino por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. También existen sistemas de transporte de membrana, como la glicoproteína P, que facilitan la excreción

Los fármacos que se eliminan sin transformar a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal, y algunos metabolitos, pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. Este proceso, como se ha comentado anteriormente, da lugar a la circulación enterohepática, aumentando la exposición al fármaco. Retrasa su eliminación, pudiendo aumentar el efecto terapéutico y también la toxicidad.

La circulación enterohepática se considera un proceso más de la distribución del fármaco.

Las resinas de intercambio iónico como los adsorbentes intestinales pueden secuestrar fármacos y metabolitos, rompiendo el ciclo enterohepático y eliminando el fármaco del organismo (ver tabla 4).

3. ACTITUD ANTE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas no son la única causa de iatrogenia que puede tener un paciente atendido en o desde el hospital, pero sí una de las más fáciles de controlar. **Hay elementos clave de las características farmacocinéticas y del perfil de toxicidad de los fármacos que nos ayudan a conocer y anticiparnos a los riesgos de las interacciones**, ya que las consecuencias suele ser una disminución o un aumento de su acción farmacológica, incluyendo tanto la efectividad terapéutica como la toxicidad.

Puesto que la mayoría de las interacciones farmacológicas sólo causan resultados adversos en una minoría de pacientes, el **conocer los factores de riesgo** es importante para reducir la probabilidad de aparición de la interacción y la gravedad del cuadro clínico. Por ejemplo, se sabe que ser mujer, tener enfermedad cardíaca previa, utilizar dosis altas de fármacos causantes, tener antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT e hipopotasemia, aumentan la probabilidad de que se produzca prolongación del QT y arritmias⁸. Si fuera imprescindible esta asociación, debería solucionarse la hipopotasemia, si la hubiera, y evitar dosis altas de los fármacos que pueden causar la interacción.

Frente a una posible interacción, hay varias posibilidades de actuación. **La actitud debe depender del beneficio que se espera con la asociación medicamentosa, de la gravedad y frecuencia con que pueda aparecer, y de las características de los pacientes y de su entorno.**

Si el medicamento precipitante u objeto de la interacción es de escaso valor terapéutico, no debe prescribirse. Si hay alternativas igual de eficaces y más seguras, deben sustituirse.

Algunos riesgos pueden asumirse si los beneficios los superan y si el paciente, los profesionales sanitarios o los cuidadores son capaces de detectar los posibles efectos no deseados y de manejar correctamente las consecuencias de las interacciones farmacológicas.

Horn y Hasten retoman una historia del matemático William K. Clifford que en 1877 escribió un ensayo llamado "The Ethics of Belief"³⁸. Relata la hipotética historia del propietario de un buque que, aunque viejo y decrepito, seguía activo. Las reparaciones eran costosas y aunque sabía que no era correcto, decidió hacer el viaje con pasajeros sin reparar el barco. Poco a poco él mismo se iba convenciendo de que no pasaría nada, ya había hecho muchos viajes. Así, hizo el viaje y no paso nada. Clifford propone una pregunta: ¿qué ocurre si el buque hace ese viaje, y otros, y no pasa nada? ¿Deja de ser culpable el propietario del buque? "No, ni un ápice," dice Clifford, ya que **una decisión es correcta o equivocada según se base o no en la evidencia disponible en el momento en que se toma la decisión.**

El mismo razonamiento puede hacerse con las interacciones farmacológicas. Si un paciente está en tratamiento con colchicina, sustrato del CYP3A4 y precisa un macrólido, no se le debería prescribir claritromicina, inhibidor irreversible de esta isoenzima. Aunque el médico haya prescrito esta asociación varias veces, sin presentarse la interacción farmacológica, o el farmacéutico la haya validado otras tantas, es una irresponsabilidad y falta de ética administrarlos concomitantemente al paciente, ya que hay alternativas más seguras, como por ejemplo la azitromicina, que no inhibe el CYP3A4.

El riesgo de fallo terapéutico de clopidogrel y de tamoxifeno, profármacos que han de metabolizarse por el CYP2C19 y por el CYP2D6, respectivamente, ha puesto de relieve la necesidad de controlar las interacciones farmacológicas. Alternativas terapéuticas al omeprazol y a la fluoxetina, como el pantoprazol y la fluvoxamina, son igual de eficaces y más seguras. El obviar este riesgo puede causar la muerte de los pacientes.

Cozza y col da una serie de recomendaciones para manejar las interacciones³⁹: Si es posible, **evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los isoenzimas.**

Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas.

Prescribir fármacos que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se prolonga o se reduce.

Controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción, especialmente al añadir un inductor o inhibidor enzimático y al suspenderlo, teniendo en cuenta que el periodo en que se mantiene la inducción o la inhibición es variable.

Idea clave

La asociación de varios fármacos puede presentar el riesgo de que se produzca una interacción farmacológica.

La decisión de asociarlos siempre debe basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de decisión.

Si es necesaria una asociación que entrañe riesgo de interacción, deben tomarse las precauciones necesarias, para evitarla, prevenirla o detectarla.



4. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En Farmacología humana. J Flórez. 5ª Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. 21-4
- ² Prescrire. Le Guide 2010. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Revue Prescrire. Décembre 2009. 29. Supplément 314: 10
- ³ Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En Farmacología humana. J Flórez. 5ª Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. 629-645.
- ⁴ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> (consultado el 10 de septiembre de 2010)
- ⁵ Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> (consultado el 10 de mayo de 2010)
- ⁶ Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. NEJM 2005; 352: 1112-1120
- ⁷ Freijo Guerrero J, Tardon Ruiz de Gauna L, Gomez JJ, Aguilera Celorrio L. Síndrome serotoninérgico en la unidad de cuidados críticos tras administración de mirtazapina. Revista Española de Anestesiología y Reanimación 2009; 56: 515-6
- ⁸ Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. Acta Psychiatrica Scandinavica 2005; 111: 171-176
- ⁹ AEMPS. Nota informativa 2004/18 de 29 de diciembre de 2004: Atazanavir (Reyataz®): Interacción farmacocinética con omeprazol. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/atazanavir.htm> (consultado el 3 de febrero de 2005)
- ¹⁰ Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. Southern Medical Journal 2004; 97: 887-889
- ¹¹ Ficha técnica de Fero-Gradumet. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 10 de septiembre de 2010)
- ¹² Ficha técnica de Ferro Sanol. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 10 de septiembre de 2010)
- ¹³ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Colestiramina. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> (consultado el 10 de octubre de 2010)
- ¹⁴ Ficha técnica de Digoxina. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 21 de septiembre de 2010)
- ¹⁵ Morgan L. Topical drug with systemic risk. Australian Prescriber 2003 (No.2); 26: 35
- ¹⁶ Danaher PJ, Salsbury TL, Delmar JA. Metabolic derangement after injection of triamcinolone into the hip of an HIV-infected patient receiving ritonavir. Orthopedics 2009; 32: 450
- ¹⁷ Ficha técnica de Aldocumar. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 10 de marzo de 2010)
- ¹⁸ Del Arco, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En Farmacología humana. J Flórez. 5ª Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. 87-100.
- ¹⁹ Nelson DR, Koumans L, Kamataki T, et al. P450 superfamily. Up date of new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics, 1996; 6: 1-42.
- ²⁰ Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. Pharmacogenomics, 2004; 5: 305-18.
- ²¹ Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Daujat M et al. CYP gene induction by xenobiotics and drugs. Drug Metabolizing Enzymes. En Lee JS, Obach SR, Fisher. Editorial MB. New York (USA), 2003; 337-65.
- ²² Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. 3A4. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 83-108
- ²³ Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Drug Interactions Handbook. Lexi-Comp, Inc. 2ª Edición. Hudson, Ohio, EEUU 2004
- ²⁴ Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. 2D6. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 61-82

-
- ²⁵ Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. 2C9. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 127-138.
- ²⁶ Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 41: Online first [4 pages], Jul-Aug 2007.
- ²⁷ Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Metabolismo en detalle. Fase II. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 29-46
- ²⁸ Ficha técnica de Nexavar. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/nexavar/nexavar.htm> (consultado el 7 de octubre de 2010)
- ²⁹ Hung IFN, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, To KW, Yeung CK, Woo PCY, Lau SKP, Cheung BMY, Yuen KY. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clinical Infectious Diseases* 41: 291-300, No. 3, 1 Aug 2005
- ³⁰ Aldaz A, Porta B. Uso Racional de la Quimioterapia Antineoplásica. Módulo III de la Unidad 06: Interacciones Clínicamente significativas. Diploma en Oncología Farmacéutica. 9ª Ed. Universidad de Valencia. 2009.
- ³¹ Wibaux C, Andrei I, Paccou J, Philippe P, Biver E, Duquesnoy B, Flipo RM. Pregnancy during TNFalpha antagonist therapy: Beware the rifampin-oral contraceptive interaction. Report of two cases. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 268-270.
- ³² Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Shimizu T, Okamoto S. Overcoming the effect of rifampin on the tacrolimus metabolism by itraconazole administration in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *International Journal of Hematology* 2010; 91: 553-554.
- ³³ Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Glucoproteínas P. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 47-54
- ³⁴ Flórez J, Sallés J. Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares. En *Farmacología humana* Director Jesús Florez. 5ª Edición Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008: 19-56
- ³⁵ Boyd RA, Stern RH, Steward BH. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000;40:91-98
- ³⁶ Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de fármacos. En *Farmacología humana* Director Jesús Florez. 5ª Edición Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008: 57-85
- ³⁷ Ficha técnica de Axura. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000378/WC500029678.pdf (consultado el 12 de octubre de 2010)
- ³⁸ Horn JR, Hansten P. Drug Interactions: Interaction Decisions: Using Evidence to Weigh Risks. Disponible en: <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2009/2009-01/2009-01-9970> (consultado el 16 de octubre de 2010)
- ³⁹ Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 410-415.