

Interacción medicamentosa

EDITORIAL

El 19 de noviembre de 1975, por invitación nuestra, el Dr. Kenneth L. Melmon, en ese entonces, jefe de la División de Farmacología Clínica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), presentó la Conferencia Inaugural del XXVI Congreso Nacional de Medicina: “Interacción de Drogas”. Fue un éxito rotundo, que generó muchas preguntas e inquietudes. El tema fue de interés general, pues abarcó a todas las especialidades. Fue uno de los primeros detonantes de alerta para los médicos nacionales. Fue el inicio de una labor intensa para orientar el buen uso de medicamentos y evitar, o por lo menos disminuir, y reconocer las reacciones adversas, debido a interacciones por drogas.

En 1979 publicamos un editorial con el título de “Interacción Medicamentosa” en la Revista del Colegio Médico. ⁽¹⁾ El propósito fue continuar con la diseminación de conceptos importantes en el quehacer médico, en lo que respecta al uso de medicamentos. A continuación, un extracto de dicho editorial, que, en mi opinión, aún tiene prestancia después de 45 años:

“Este tópico es de relevancia debido al número cada vez mayor de medicamentos y al número también creciente de pacientes a quienes se les administra más de un medicamento. La polifarmacia se ha impuesto y el médico es, en gran parte, responsable de ello; hemos desarrollado reflejos condicionados para prescribir, sin analizar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y la acción farmacológica del medicamento a administrar. Así también, hemos cedido ante la presión del paciente que espera siempre la prescripción después de la consulta. Es tiempo que el médico reclame su lugar, no como dispensador de medicamentos, sino como el individuo mejor capacitado para interpretar, diagnosticar y resolver los problemas de los pacientes que lo consultan.

Naturalmente, en ocasiones, esto necesitará del uso de algún procedimiento o medicamento, que, utilizado de forma juiciosa, podrá dar resultados predecibles. Desafortunadamente, esto pocas veces sucede. Por el contrario, las recetas llegan en ocasiones a desarrollar, reacciones en cadena, siendo un hecho frecuente la prescripción de algún medicamento para contrarrestar los efectos secundarios que ha producido otro. Usualmente, no se omite el medicamento causante del efecto indeseable, sino que se busca otro para contrarrestarlos. El concepto de usar antidotos es muy prevalente”.

El espectro de las interacciones medicamentosas varía desde interacciones clínicamente irrelevantes, hasta interacciones benéficas, interacciones aditivas y/o sinérgicas, a interacciones con efectos adversos serios. Las categorías pueden deberse a interacciones droga/droga, droga/alimentos o droga/suplementos/hierbas. En tal sentido, la documentación tiene que ser exhaustiva, que conlleve un interrogatorio detallado, puesto que usualmente los pacientes no reportan el uso de medicamentos de compra libre, mucho menos los considerados

“recreacionales” y los suplementos, las hierbas, y/o los alimentos. En esta última categoría hay que considerar cafeína, alcohol y jugo de toronja, entre otros.

Dos conceptos centrales para la comprensión de la interacción medicamentosa son los siguientes:

1. La farmacocinética estudia los aspectos relacionados con la absorción, distribución, biodisponibilidad, metabolismo y excreción de un medicamento. En tal sentido, analiza aspectos de incompatibilidad química o física en soluciones; comúnmente se recomienda no mezclar dos medicamentos en una solución para la administración endovenosa. Analiza aspectos de la absorción gastrointestinal y la velocidad del vaciamiento gástrico, que pueden ser alterados por distintos medicamentos (por ej.: anticolinérgicos, metoclopramida, narcóticos, etc.); así como las interacciones debidas a alteración del funcionamiento hepático y/o renal. Los porcentajes de unión a las proteínas del medicamento en la circulación o en los tejidos determina la acción de este. Su efecto se debe, en gran medida, al medicamento libre (no unido a proteína). En general, solo la droga libre (no unida a albúmina) ejerce acción farmacológica.

En los últimos años, los procesos microsómicos de inhibición o inducción enzimática por medicamentos han tenido mayor relevancia. Varios medicamentos tienen el potencial de causar inhibición o inducción enzimática; esta actividad se

expresa a nivel del sistema de citocromos P450 (CYP). Ejemplos de medicamentos inhibidores de actividad enzimática son ciprofloxacina, eritromicina, fluconazol y metronidazol. Ejemplos de medicamentos inductores de actividad enzimática son dexametasona, griseofulvina, rifampicina y tabaco. La inhibición enzimática es más común y más rápida que la inducción enzimática, que usualmente requiere más tiempo para sintetizar isoenzimas.

2. La farmacodinámica, estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de un medicamento, y sus mecanismos de acción específicos a nivel del organismo y a nivel celular. Parálisis neuromuscular y apnea pueden suceder al administrar un aminoglucósido en pacientes quirúrgicos que recibieron drogas para el bloqueo neuromuscular durante la anestesia. Otros ejemplos de interacciones aditivas o antagonistas son el uso simultáneo de hidrocortisona e hidroclorotiazida que puede causar hiperglicemia o hipocalcemia u ototoxicidad por el uso simultáneo de aminoglucósidos y furosemida.

De gran importancia fue el retiro del mercado (1997-1999) de dos antihistamínicos terfinadina (Seldane) y astemizol (Hismanal) por causar arritmias cardiacas incluso *torsades de pointes* al ser administrados en dosis altas o por interacción medicamentosa con eritromicina, ketoconazol, etc. Consecuentemente, estos eventos reforzaron la necesidad de estudiar cuidadosamente las interacciones medicamentosas.

Dos definiciones sencillas y puntuales:

- Farmacocinética: acción del organismo sobre el medicamento.
- Farmacodinámica: acción del medicamento sobre el organismo.

“A medida que el número de medicamentos que se administra a un paciente aumenta, el número de posibilidades de interacción se multiplica, lo que hace difícil su análisis. Por otro lado, los pacientes con frecuencia se automedican y no dan la información pertinente por considerarla no importante; y así analgésicos, vitaminas, hipnóticos, laxantes, vasoconstrictores nasales, etc. no son reportados al médico, quien al ignorarlos no podrá detectar interacciones de importancia”⁽¹⁾

Simplificando parte de lo anterior, el administrar dos o más medicamentos puede resultar en un efecto aumentado o disminuido; beneficioso o nocivo, en por lo menos, uno de los dos medicamentos. La situación tiende a complicarse más cuando el paciente es atendido en instituciones diferentes y por médicos diferentes sin que exista comunicación entre estos.

En un sentido más amplio, las interacciones no solo son entre medicamentos, sino también con alimentos o suplementos. En el año 2002 se publicó en los *Annals of Internal Medicine*⁽²⁾ un artículo de revisión acerca del perfil de riesgo-beneficio de seis productos herbarios (Ginkgo biloba, St. John's wort (hipérico, hierba de San Juan), ginseng, equinácea, Saw Palmetto (*Serenoa repens*, palma enana) y pimienta intoxicante (kava). El artículo está clínicamente orientado con respecto a la eficacia y seguridad de tales productos. Es una revisión

sistemática con un enfoque para discernir la información de estudios controlados, sobre la utilidad, el riesgo o la ineficacia de tales productos. La situación se hizo más compleja en los últimos 10 años, con el incremento del uso de productos naturales/suplementos y la variabilidad de contenido de estos productos bajo un mismo nombre.

Para un manejo adecuado, y ante la necesidad de recetar varios fármacos a un paciente, es recomendable tomar en cuenta lo siguiente:

- Revisar periódicamente (cada 2-3 meses) con el paciente todos los medicamentos que esté usando, de receta médica o de venta libre e incluir suplementos y alimentos.
- En 2011, Schiff GD y colaboradores⁽³⁾ enunciaron seis principios para la prescripción conservadora:
 1. Ir más lejos que los medicamentos. Tratar la causa subyacente, no los síntomas. Usar alternativas no medicamentosas.
 2. Recetar estratégicamente. Usar pocas drogas y aprender a usarlas bien. Minimizar cambios frecuentes de drogas.
 3. Mantener una alerta en la vigilancia de efectos adversos. Educar a los pacientes a detectar eventos adversos.
 4. Ser cauteloso en el uso de nuevos medicamentos.
 5. Compartir con el paciente una agenda del manejo medicamentoso. Descontinuar medicamentos que ya no son necesarios. No

dejarse influenciar, fácilmente, por solicitudes de los pacientes para usar medicamentos que se anuncian con frecuencia.

6. Considerar impactos más amplios y a largo plazo.

- Consultar las bases de datos disponibles de interacciones medicamentosas. Entre las bases de datos disponibles, las más usadas son:
- Lexicomp, Micromedex, Medscape, WebMD Interactive Checker y Epocrates.
- La última actualización del 13 de febrero 2024 de “Stockley’s Drug Interactions” contiene 4 monografías nuevas y 52 monografías actualizadas, que incluyen información sobre drogas que causan prolongación de QTc y torsades de pointes. Tiene un costo aproximado de USD 350.

Un área de interés reciente en lo que respecta a la interacción medicamentosa es la que corresponde a los transportadores hepáticos primarios responsables de la captación de drogas en el hígado. Se conocen como polipéptidos de transportadores de aniones orgánicos (“Organic Anion-Transporting Polypeptides: OATPs). Potencialmente, son mediadores de interacciones droga/droga. Las agencias reguladoras recomiendan que sean evaluadas estas interacciones durante los procesos del desarrollo de medicamentos. El grupo de drogas más representado son las de tipo oncológico. En el desarrollo de estos medicamentos, es importante implementar estrategias sofisticadas para el manejo de

pacientes con cáncer, quienes usualmente reciben varios medicamentos.

No es productivo ni recomendable tratar de memorizar un número grande de interacciones medicamentosas. No obstante, es importante la consulta frecuente de las bases de datos disponibles para no cometer errores en el manejo terapéutico de nuestros pacientes.

En resumen, la tendencia en el uso de medicamentos debe ser orientada a usar el menor número de ellos, aplicando los principios de medicina basada en evidencia.

Dr. Jacobo Sabbaj

REFERENCIAS

- ¹ Sabbaj J. Interacción Medicamentosa. *Rev Col Med Guatemala*. 1979, 30:29-30.
- ² Ernst E. The Risk-Benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John’s Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto and Kava. *Ann Intern Med*. 2002; 136:42-53.
- ³ Schiff GD, Galanter WL, Duhing J, *et al*. Principles of Conservative Prescribing. *JAMA* 2011;171:1433-40. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.256