



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

INTERACCION DE DROGAS

Dr. Santiago Soto O.

Con el uso, cada vez en aumento, de múltiples agentes terapéuticos se ha ido haciendo evidente que la acción farmacológica de una droga puede ser alterada con otra droga y no es predecible cuando una combinación resulta sinérgica, activa, indiferente o antagónica.

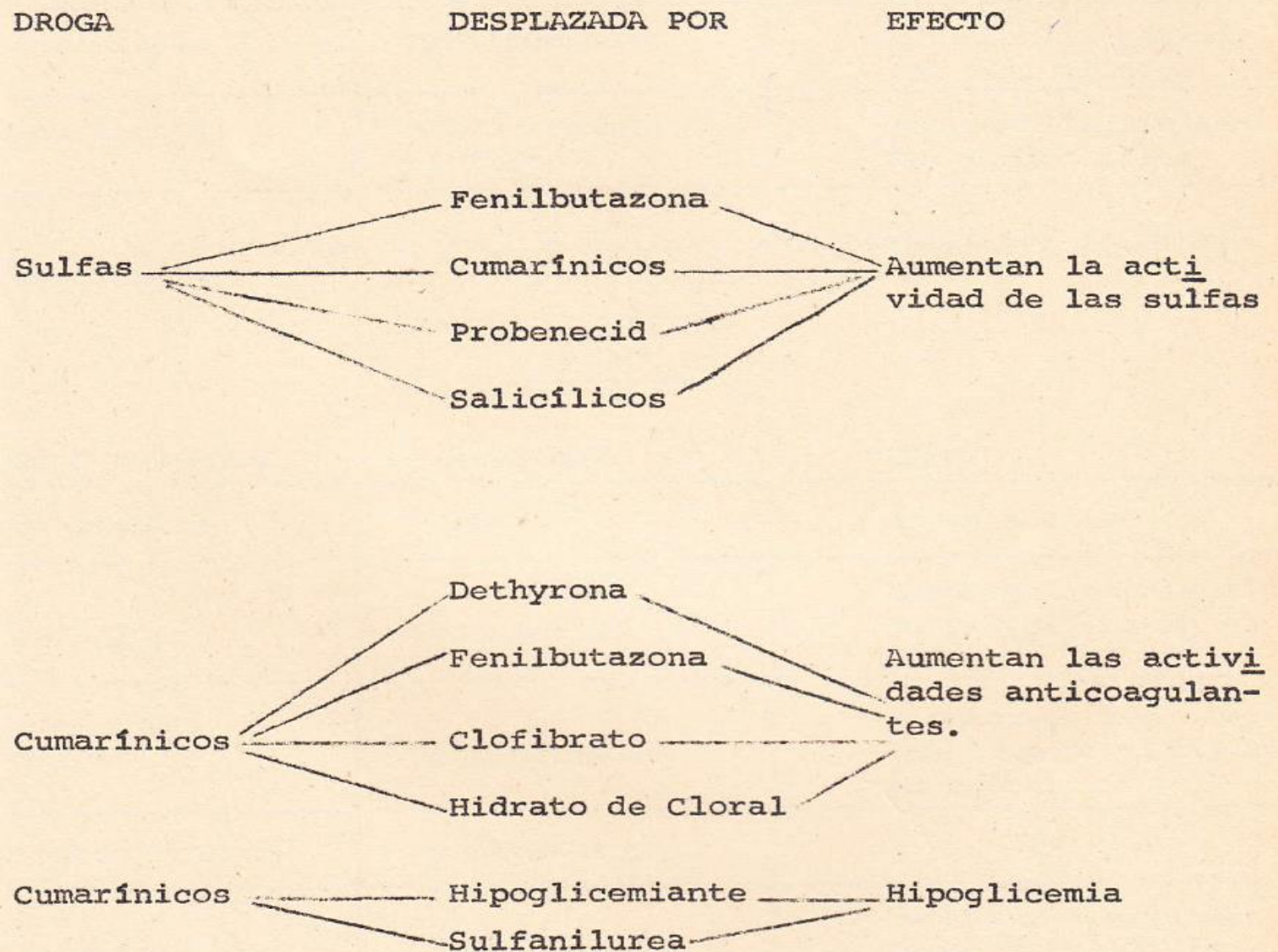
Algunas interacciones de drogas son desconocidas o de poca significación, mientras que otras son de extrema importancia.

Las interacciones pueden suceder de diferentes modos:

- 1.- Por desplazamiento de una droga desde su proteína transportadora.
- 2.- Por competencia por la secreción tubular renal.
- 3.- Por acción a nivel de las enzimas hepáticas.
- 4.- Por acción a nivel tisular.
- 5.- Por control en relación al PH.

En cuanto al primer mecanismo de interacción (desplazamiento de una droga desde su proteína transportadora) se puede decir que las drogas y antibióticos circulan en la sangre unidas generalmente a albúminas. Aquí compiten entre sí las drogas con alto poder de unión por un mismo sitio dentro de la proteína transportadora.

Se pueden dar varios ejemplos que son de algún valor.



Drogas que actúan desplazando a otra desde su unión con la proteína transportadora.

CUADRO 1

DROGA	DESPLAZADA POR	EFEECTO
Tolbutamida	Sulfas	Hipoglicemia
Cumarínicos	Sulfas	Sangramiento
Penicilinas	Fenilbutazona	Aumentan la actividad penicilínica
Penicilinas	Acido Acetilsalicílico	Aumentan la actividad penicilínica

Respecto del segundo mecanismo, competencia por la secreción tubular renal, se dan los ejemplos siguientes :

CUADRO 2

DROGA AFECTADA	COMPETIDOR	EFEECTO
Tolbutamida	Sulfas	Hipoglicemia
Penicilina	Probenecid	Aumentan los niveles de penicilina en el plasma
Penicilina	Fenilbutazona	Disminuyen los niveles de penicilina en la orina.
Cefalosporinas	Fenilbutazona	id
Clorpropamida	Cumarínicos	Disminuyen el clearance renal de la clorpropamida
Sulfas	Mandelamina	Disminuyen los niveles urinarios de sulfas.
Clorpropamida	Fenilbutazona	Disminuye el clearance renal de la clorpropamida.

De donde puede inferirse que un diabético al ser tratado con sulfas por una afección urinaria por ejemplo, puede hacer hipoglicemia y que no es conveniente asociar Penicilina con Fenilbutazona para aliviar el dolor agregado de alguna afección urinaria porque si bien aumentan la actividad penicilínica del plasma por desplazamiento, disminuye en cambio su concentración en la orina por competencia en la secreción tubular.

Algunas sulfas precipitan en orina ácida y como la Mandelamina libera formaldehído en la orina, y por ende la acidifica, puede ocurrir marcada precipitación de la sulfa cuando se le acompaña con este acidificante. El efecto de disminución de acción sobre un antibiótico que produce la Mandelamina se puede observar también sobre la Furadantina Wyntomión, y Aminoglicósidos que necesitan para actuar, de un medio alcalino.

En cuanto al tercer mecanismo de interacción de drogas, el que dice relación con la acción a nivel de las enzimas hepáticas es bueno recordar que las drogas metabolizadas por estas enzimas pueden ser afectadas por otras drogas que inhiban, estimulen o compitan por la enzima.

Las drogas que estimulan o inducen a las enzimas hepáticas producen disminución del efecto de las drogas metabolizadas. En cambio aquellas que inhiben la enzima hepática, aumentan el efecto de la droga.

Los ejemplos van en el cuadro 3.

Con respecto al 4° método de interacción, a nivel tisular, se debe a desplazamiento de una droga por otra en diferentes tejidos.

Los ejemplos van en el cuadro 4.

CUADRO 3

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	EFEECTO SOBRE LA ENZIMA	RESULTADO
Tolbutamida	Sulfas y CAF	Inhibición	Hipoglicemia
Clorprogamida	Sulfas y CAF	Inhibición	Hipoglicemia
Difenilhidantoína.	Sulfas - CAF HIN- Aminosalicílico- Cumarínicos	Inhibición	Toxicidad de la Fenilhidantoína
Cumarínicos	CAF- Sulfas	Inhibición	Aumento del efecto Anti-coagulante
Isoniazida	Aminosalicílico	Inhibición y Competencia	Aumento de la actv. del HIN
Griseofulvina	Fenobarbital	Estimulación	Disminuye la actv. Griseofulvina
Fenobarbital	Cumarínicos	Estimulación	Disminuye la actv. anti-coagulante

CUADRO 4

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	EFEECTO
Tubocurarina y Succinilcolina	Aminoglicósidos Polimixinas	Apnea - Miastenia
Aminosalicílico	Acetilsalicílico	Salicilismo
Aminoglicósidos	Polimixinas	Nefrotoxicidad
Aminoglicósidos	Acido Etacrínico	Ototoxicidad
Cefaloridina	Acido Etacrínico	Nefrotoxicidad

Por último, los antibióticos controlados por el pH son:

CUADRO 5

FURADANTINA	POTENCIADA POR EL pH	ALCALINO
Wyntomilon	" " " "	Alcalino
Sulfas	" " " "	Alcalino
Aminoglicósidos	" " " "	Alcalino
Mandelamina	" " " "	Acido
Novobiocina	" " " "	Acido

Vale la pena también recordar que hay incompatibilidades en infusiones endovenosas, ya que son numerosas las interacciones de tipo físico y las por dependencia del pH. Así, la Penicilina se inactiva en glucosa al 5 ó 10 % cuando el pH se hace sobre 7 por agregado de Bicarbonato; se forman complejos insolubles cuando se combina Heparina con antibióticos alcalinos como los aminoglicósidos y las polimixinas.

A su vez a nivel instestinal los antiácidos disminuyen notoriamente la absorción de Penicilina G, de sulfas, ácido nalidíxico y Furadantina y las sales de calcio y magnesio forman compuestos insolubles con las Tetraciclinas. Lo mismo producen la leche y otros antiácidos con las Tetraciclinas.

Los ejemplos van en el cuadro 6

CUADRO 6Incompatibilidades Físicas en Infusiones Endovenosas

<u>Antibiótico</u>	<u>Incompatible con</u>
1. Cefalotin	Ringer Lacto-Gluconato de calcio-Cloruro de calcio.
2. Succinato de Cloranfenicol	Complejo B+ Vit. C
3. Tetraciclina	Ringer-Lacto-Bicarbonato
4. Eritromicina	Complejo B+ Vit. C
5. Kanamicina	Glucosa pH 3,5 a 6,5
6. Meticilina	S. Fisiológico o Glucosado con pH menos de 7.0
7. Furadantina	Ringer-Lacto Complejos B + Vit. C.
8. Penicilina	Complejo B + Vit. C y Glucosado con pH mayor de 7.0

Otras incompatibilidades físicas pueden ser:

- La clorpromazina con antidiarréicos. Estos últimos son capaces de disminuir ostensiblemente la absorción de aquélla.

- Los ácidos débiles (ac. salicílico, cumarínicos, nitrofurantoina y wyntomilón, no se absorben en medios alcalinos y en cambio aumentan su absorción con Teofilina y Anfetaminas.
- El PAS disminuye la absorción de la Rifampicina.

Interacción entre Antibióticos

Las combinaciones antibióticas se usan con la esperanza de controlar más efectivamente las infecciones. Sin embargo, un simple agente cumple a veces, también o mejor que una combinación de drogas y en ocasiones, la combinación significa efectos adversos. Las indicaciones para el uso de combinaciones de antibióticos son:

- 1.- Producir un efecto sinérgico
- 2.- Atrasar la aparición de una cepa resistente
- 3.- Prevenir una superinfección
- 4.- Tratar bacterias intracelulares
- 5.- Tratar infecciones mixtas
- 6.- Decrecer los efectos indeseables

En los que dice relación con el retardar la aparición de una cepa resistente, sólo un número limitado de infecciones se beneficiarán ya que cuando la bacteria es resistente a un agente, rápidamente se hace resistente para el otro.

En cuanto a la prevención de una superinfección, se usa Nistatina o Anfotericin B acompañado a la Tetraciclina para impedir un aumento de la población de hongos.

La TBC, Brucellosis y Salmonellosis son infecciones bacterianas intracelulares, difíciles de erradicar con antibióticos. En ellas, la Estreptomina sola no es tan efectiva como asociada con Tetraciclina para eliminar la Brucella (aquí se produce sinergismo intracelular); en la TBC, el HIN entra a la célula rápidamente, más rápidamente que la Estreptomina y aumenta así, el efecto de ésta y la combinación de Ampicilina-Cloranfenicol es más efectiva contra la Salmonella que cada uno de los dos solos.

Respecto a las infecciones muy graves, desconocido el agente etiológico, se justifica el uso de combinaciones antibióticas pero deben escogerse evitando los efectos antagónicos y de una toxicidad activa.

Llenan este criterio la asociación Gentamicina-Cefaloridina y Cefaloridina Colistín.

El efecto sinérgico ocurre cuando dos antibióticos destruyen un mayor número de bacterias que lo que se esperaría de la suma algebraica de las individuales. La combinación de 2 antibióticos bactericidas actuando sobre diferentes vías metabólicas aumentan la velocidad de destrucción bacteriana.

Así por ejemplo: La penicilina inhibe la síntesis de la pared bacteriana.

La Streptomina y los Aminoglicósidos inhiben la síntesis proteica en el ribosoma bacteriano.

Incluso ha llegado a decirse que el sinergismo puede deberse a la acción de la penicilina en la zona metabólicamente activa de la población bacteriana más heterogénea mientras que la Estreptomina actúa en la parte metabólicamente inactiva de la población bacteriana o fase L.

Otro sinergismo para destacar es del Aminosalicílico con el HIN. El 1º por competir con el Ac. Co A, decrece la velocidad de acetilación de la isoniazida que da como resultante un aumento de los niveles de ésta y aumento del tiempo de duración como droga activa en el plasma.

En la tabla N° 7 se exponen las infecciones afectadas favorablemente con las combinaciones de antibióticos.

CUADRO 7

INFECCION	COMBINACION ANTIBIOTICA	MECANISMO
Endocarditis por Enterococo	Pen. G. +Streptomycin Ampicilina + Streptomycin Pen G. +Streptomycin+ Eri tromycin.	Sinergismo
Endocarditis por Strepto Viridans	Pen. G. +Streptomycin. Eri tromycin+Streptomycin. Lincomycin+Streptomycin	Sinergismo
Pseudomonas	Carbenicilina+Gentamicin Polimixina+Carbenicilina Ampicilina+Meticilina. #La Carbenicilina puede inactivar la Gentamicin. Cefalosporina+Penicilina	Resistencia retrasada y Sinergismo
Klebsiella	Cefalotin+ Kanamicin Streptomycin+Tetraci- clina.	Resistencia retrasada y Sinergismo
Brucella	Streptomycin+ Tetraciclina. Streptomycin +Pen. G.	Penetración ce- lular y Siner- gismo.
Salmonella	Ampicilina+Cloranfenicol	Penetración celular y Sinergismo
Sepsis grave a Gram (-)	Cefaloridina-Gentamicin	Amplio espec- tro de cubri- miento

Dentro de estos sinergismos es muy importante recalcar que la asociación Cefalosporina-Penicilina es tan grande que pueden actuar a nivel de las microbacterias y que a nivel urinario hay franco sinergismo entre Penicilina-Cloxacilina para Pseudomona, Escherichia Coli y Klebsiella. De igual significado y para los mismos gérmenes es la asociación Ampicilina-Cloxacilina.

Para el Proteus hay un sinergismo especial ya que la asociación Polimixina-Sulfa hace al receptor bacteriano más accesible al antibiótico.

Antagonismo Antibiótico.-

Aquí el efecto de 2 agentes puede ser menos que el efecto de cada uno usado separadamente. Esto puede ocurrir cuando un antibiótico que requiera activo crecimiento bacteriano para su acción bactericida (Penicilina-Cefalosporina) se inhibe con el uso concomitante de un bacteriostático (CAF- Tetraciclina). Sin embargo los aminoglicósidos que requieren igualmente de un activo crecimiento bacteriano, no se inhiben con un agente bacteriostático y la eritromicina, que a dosis bajas es bacteriostático, a dosis altas es bacteriolítico y por tanto puede sinergizar y no ser antagónico.

Otro efecto antagónico que debe tomarse en cuenta es la acción del PAS el cual disminuye ostensiblemente la absorción de la Rifampicina y provoca una menor acción de esta última.

También es necesario destacar que se ha descrito que la Gentamicina pierde 15 al 20 % de su actividad cuando se da con Penicilina en el mismo vehículo (sueros).

Hay una guía de combinaciones antagónicas sinérgicas que se exponen en la Tabla 8.

CUADRO 8

Guía para combinaciones Sinérgicas y Antagónicas

COMBINACION	INTERACCION	ORGANISMO	ANTIBIOTICO
2 Bactericidas →	Sinérgicos	Estreptococo	Penicilina- Streptomina
2 Bacteriostá- ticos →	Antagónicos	Gram (-)	Eritro-Lincomi- cina.
		Algunos Gram (+)	Eritro - CAF Linco - CAF Novob- Tetrac.
1 Bactericida + 1 Bacteriostá- ticos →	Antagónico → Sinérgicos →	Neumococo	Penicilina- Tetraciclina.
		Proteus	Polimixina-Sul- fas
		Estreptococo	Eritrom.-Penici- lina.
		Brucella	Estrepto-Tetra- ciclina.
		Salmonella	CAF - Ampicili- na.

NOTA: Son bacteriostáticos: Tetraciclina-Cloranfenicol-Eritromicina-Lincomicina-Sulfas y Novo - biocina.

Son bacteriolíticos: Penicilina-Cefalosporinas-Aminoglicósidos y Polimicina.

Son aminoglicósidos: Kanamicina - Estreptomina - Gentamicina.

MISCELANEAS

Hay medicamentos de señalada importancia como los digitálicos. Los digitálicos se unen a la albúmina débilmente y se hidroxilan por acción enzimática a nivel del retículo endoplásmico. Sin embargo hay drogas que pueden desplazarlos de su unión con la albúmina y hacer más intensa la hidroxilación induciendo la acción enzimática. Se logra así disminuir grandemente la cantidad activa de digital. Tales drogas son: Barbitúricos, antihistamínicos, hipoglicemiantes orales, anticonvulsivantes, y agentes uricosiuricos, fenilbutazona y los difenilhidantoinicos. El cuidado que debe tenerse es que la dosis de mantención usual puede ser insuficiente (si el paciente está con algunos de esos medicamentos) y el enfermo puede intoxicarse si en cambio se retiran los medicamentos nombrados y se sigue usando igual dosis de digital.

Otras drogas que están demostrando utilidad y son de amplio uso entre nosotros son los anticoagulantes.

Con ellos puede pasar:

- a) Que haya drogas que los potencien
- b) Que haya drogas que disminuyan la actividad anticoagulante.
- c) Que el anticoagulante altere, a su vez, el destino metabólico y la acción farmacológica de otras drogas.

Los ejemplos van en cuadro 9

CUADRO 9

Drogas que potencian la acción anticoagulante en el hombre.

DROGAS TIPO DE ACCION SOBRE

1 Anabólicos	Decrece la Vitamina K circulante y la síntesis de factores de la coagulación	Warfarina
2 Hidrato de Cloral	Disminuyen la unión a la albúmina.	Warfarina
3 Cloranfenicol.	Disminuye la metabolización del Cumarínico.	Dicumarol
4 Clofibrato	Disminuye la Vitamina K circulante y la unión a la albúmina.	Dicumarol
Dethyrona	Id.	Dicumarol
6 Neomicina	Disminuye la absorción de Vit.K	Warfarina
7 Fenilbutazona	Disminuye la unión a la albúmina	Dicumarol
8 Quinidina	Disminuye la síntesis de factores de la coagulación	Warfarina
9 Salicílicos.	Id	Neosintrom Warfarina
10 Wyntomilon	Disminuye la unión a albúmina	Warfarina
11 Allopurinol	Disminuye la síntesis de factores de la coagulación	Dicumarol
12 I.M.A.O.	Disminuye la unión a la albúmina	Neosintrom Warfarina

CUADRO 10

Drogas que inhiben la actividad anticoagulante

DROGAS	TIPO DE ACCION	REPRESENTANTE SOBRE
1 Barbitúricos	Aceleran el metabolismo cumarínico	A.B.E.W.
2 Barbitúricos	Inhiben la absorción cumarínica	Warfarina
Anticonceptivos	Aumentan la síntesis de factores de la coagulación	Dicumarol
Meprobamato	Aumentan el metabolismo cumarínico.	Warfarina

Actividad de Anticoagulante sobre otras drogas

- 1 Diabinese
y
Tolbutamida : Los cumarínicos prolongan la vida media de las sulfanilureas y lentifican su excreción urinaria.
- 2 Fenobarbital : Los cumarínicos elevan en un 65 % más su concentración que lo que se eleva generalmente en los que ingieren fenobarbital solo

Las monoaminas son inactivadas por la catecolor-tometiz transferasa en la circulación; y en el nervio, el catabolismo enzimático lo cumple la M.A.O. mitocondrial. Así es posible que un I.M.A.O. produzca acumulación de ami nos presoras. Lo mismo sucede con medicamentos parecidos a la I.M.A.O. (HIN-FURAZOLIDINA)

El I.M.A.O. dado solo, produce hipotensión, au - mentan las reservas de Norepinegrina y aparecen grandes respuestas presoras si se ingieren amins como la Tiramina, (queso, cerveza, porotos y yoghurt) Anfetamina, Neosiveprina, Efedrina, y Aramina.

Lo último que creo necesario señalar es que sólo hay contraindicación del uso del alcohol con las siguien - tes drogas: Clorpropamida, Tolbutamida, Metronidazol y Di sufiram, que inhiben la acetaldehido deshidrogenasa y la subsiguiente exposición al alcohol produce el síndrome de acumulación de acetaldehido (náuseas, vómitos, cefalea, bochornos, hipotensión).