

16



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN
BIOTRANSFORMACION”**

TRABAJO DE SEMINARIO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
LAURA ROSA DIAZ GONZALEZ**

ASESOR: M. EN F.C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

MEXICO, D.F.

MARZO DE 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEL DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:
Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Interacciones Farmacológicas en Biotransformación"

que present. la pasante: Laura Rosa Díaz González

con número de cuenta: 8653123-2 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesario para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISIÓN BUENO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 6 de abril del 2001.

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II M. en F.C. Beatriz de J. Maya Momroy

III M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

A TI, MAMA, DONDE QUIERA QUE ESTES, ROGANDO A DIOS QUE TE
GUARDE EN SU REGAZO JUNTO CON MIS ABUELOS,

PORQUE HICISTE DEL AMOR LA RAZON DE TU EXISTENCIA

Y PORQUE SIN NECESIDAD DE BUSCAR MOTIVOS
SE QUE VIVES EN MI A CADA PASO QUE DOY,

CON TODO MI AMOR.

A TI, PAPA,

QUE ME HAS COMPARTIDO SIN CONDICIONES TU HOGAR,
TU EJEMPLO Y TU ALEGRÍA DE VIVIR, ACEPTANDO MIS
TROPIEZOS Y ESTANDO SIEMPRE VIGILANTE.

TU HIJA,

CON TODO MI CARÍÑO Y AGRADECIMIENTO.

A MIS HERMANOS FRANCISCO, DANIEL Y HECTOR JOEL, LOS MEJORES
COMPAÑEROS, DE QUIENES SIEMPRE HE RECIBIDO LAS MAS HERMOSAS
MANIFESTACIONES DE APOYO Y CARÍÑO, QUE SON MI FORTALEZA Y QUE
SABEN CUANTO LOS QUIERO.

A LAS ESPOSAS DE MIS HERMANOS Y A MIS SOBRINOS LAURA CRISTINA,
FRANCISCO, ANGELICA, DANIEL, ZYANYA, LIGIA, MAURICIO Y A MI
AHIJADO HECTOR EDUARDO, QUE SON LUCES QUE ILUMINAN MI VIDA.

A MIS TIOS RAFAEL GONZALEZ, IRMA ALICIA, JOEL, EDUARDO. CRISTINA,
GUADALUPE, GEMINIANA, JUAN Y CARMELITA DIAZ, SUS ESPOSOS Y
ESPOSAS, A MIS PRIMOS HERMANOS Y SUS HIJOS, CON MUCHISIMO
CARIÑO.

A MI ABUELITA MA. DE JESUS FUENTES, ESPECIALMENTE AHORA QUE
CUMPLIRA AÑOS .

A MI ABUELO ROMUALDO DIAZ Y MI PRIMA CARMELITA ESTRADA DIAZ,
QUE EN PAZ DESCANSEN.

A LA TIA JOSE, EL TIO ALVARO Y EL TIO JUAN RODRIGUEZ.

AL RESTO DE MI FAMILIA: GRACIAS.

CON TODO MI AFECTO Y AGRADECIMIENTO A MIS COMPAÑEROS DE ESCUELA, ASI COMO A QUIENES HAN SIDO MIS COMPAÑEROS DE TRABAJO, LO MISMO QUE A MIS MAESTROS Y JEFES, QUE DE UNA U OTRA FORMA HAN COMPARTIDO MI DESEO DE SEGUIR ADELANTE.

AGRADEZCO MUY ESPECIALMENTE A JACQUES CHANOS Y A MANUEL IGLESIAS CUEVAS, JEFES INMEDIATOS, POR SU CONFIANZA EN MI.

DE IGUAL FORMA DOY LAS GRACIAS A JOSE JUAN ROMERO, JORGE GARDUÑO, EL MAESTRO VICENTE ALONSO, LUIS ESTRADA, AGUSTIN PADILLA, INES CASTRO Y GUILLERMO FUENTES, QUE MUCHAS VECES ME AYUDARON.

A MIS TRES AMIGASAS DE LA CARRERA: CRISTINA SANTILLAN, PATY MIRANDA Y LILIA ZAMORA, AL CLUB DE MICKY Y A LOS CUATES DE LA GENERACION, COMO MARTHA RUIZ , ILIANA RIOS Y CAROLINA ALMAZAN, QUE HAN SIDO TAMBIEN MUY BUENAS AMIGAS Y COMPAÑERAS. IGUALMENTE A LETY Y A BERTHA, GRACIAS.

A VICTOR GONZALEZ: MUCHAS GRACIAS POR TANTO APOYO.

A MIS COMPAÑEROS DE SERVICIOS TECNICOS Y ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE SANOFI, ASI COMO A MIS RECIENTES COMPAÑEROS DEL LABORATORIO. GRACIAS POR SU APOYO.

A ALEJANDRO SANTARRIAGA -DE FERRING- Y A ORLANDO ALVAREZ Y SU ESPOSA, QUE HAN SIDO BIEN CUATES.

A MIS AMIGOS DE LA CASA DE LA CULTURA, TAMBIEN A CRUZ MEJIA Y DON EDMUNDO CEPEDA, IVONNE MARTINEZ Y CHUY, QUE SON MIS COMPLICES DE LA MUSICA PERO QUE EN ESTO ME HAN ECHADO PORRAS.

MUCHAS GRACIAS A CARLOS CASTILLO Y A CESAR A. VELEZ. LES DEBO MUCHO.

A JUAN,

QUE DESDE HACE DOS AÑOS Y MEDIO HA ESTADO A MI LADO,

DESEANDO QUE TODAS LAS COSAS QUE ME ESPERAN EN LA VIDA
LAS PUEDA COMPARTIR CONTIGO, PORQUE ES AHORA CUANDO SE
QUE REALMENTE SE PUEDE ESTAR COMPLETA.

POR NOSOTROS.

A LA FAMILIA FRIAS Y A DON LORENZO, QUE EN PAZ DESCANSE,
GRACIAS POR SU AMISTAD.

INDICE

	Pág.
I INTRODUCCION	1
II OBJETIVOS	2
III GENERALIDADES	4
3.1 Definición de Interacciones Farmacológicas	4
3.2 Importancia clínica de las Interacciones Farmacológicas	4
3.3 Clasificación de las Interacciones Farmacológicas	6
3.3.1 Interacciones Farmacocinéticas	6
3.3.1.1 Interacciones durante la absorción.	
3.3.1.2 Interacciones durante la distribución.	
3.3.1.3 Interacciones durante la biotransformación.	
3.3.1.4 Interacciones durante la excreción.	
3.3.2 Interacciones Farmacodinámicas.	9
3.3.3 Sinergismo y Antagonismo.	9
3.4 Factores que aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas.	11
3.4.1 Responsabilidades del profesional de la salud.	11
3.4.2 Factores que favorecen la aparición de interacciones farmacológicas.	11
3.4.2.1 Factores relacionados con el paciente.	
3.4.2.2 Historia farmacológica.	
3.4.2.3 Desconocimiento de las acciones de los fármacos que se emplean.	
3.4.2.4 Alternativas terapéuticas.	
3.4.2.5 Regímenes terapéuticos complejos.	
3.4.2.6 Educación del paciente.	
3.4.2.7 Múltiples médicos que prescriben.	
3.4.2.8 Uso de medicamentos de venta libre.	
3.4.2.9 Abuso de fármacos.	
3.4.3 Aspectos que obstaculizan la detección de interacciones farmacológicas.	20

Índice (Cont.)

	Pág.
IV INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL PROCESO DE BIOTRANSFORMACIÓN.	22
4.1 El proceso de Biotransformación.	23
4.1.1 Fases del metabolismo.	24
4.1.1.1 Reacciones de Fase I.	
4.1.1.2 Reacciones de fase II.	
4.2. Inducción e inhibición de la Biotransformación de fármacos.	37
4.2.1 Alteración de la biotransformación por Alcohol, Cigarro, Pesticidas y alimentos .	39
4.2.1.1 Alcohol	
4.2.1.2 Tabaco.	
4.2.1.3 Pesticidas y componentes tóxicos ambientales.	
4.2.1.4 Alimentos.	
4.2.2 Modificación de la biotransformación por interacciones fármaco- fármaco.	47
4.2.2.1 Estudios sobre Interacciones fármaco-fármaco en la fase de biotransformación.	
4.2.2.2 Interacciones en la Biotransformación de Importancia Clínica.	
V ANALISIS	60
VI CONCLUSIONES	68
VII BIBLIOGRAFIA	70

I INTRODUCCION

El uso y selección de fármacos en el tratamiento de pacientes hospitalizados y ambulatorios se encuentra inevitablemente condicionado a una serie de características que son propias de cada Institución y para cada paciente. Sin embargo, un común denominador es el empleo de dos o más medicamentos en prácticamente todo tipo de casos clínicos.

El interés que ha despertado el conocimiento de las Interacciones Farmacológicas en la fase de Biotransformación se ha incrementado debido a que constituye la base de posibles cambios en múltiples elecciones de medicamentos que se llevan a cabo de forma rutinaria, en las cuales los riesgos de fracasos en la terapia, efectos no deseados, poca efectividad en los resultados, inversión innecesaria de tiempo y dinero, así como la generación de complicaciones que pueden llevar al paciente incluso a la muerte, son elevados.

El trabajo que a continuación se presenta reporta el resultado de un análisis detallado de la forma en que Interactúan los Medicamentos en la fase de Biotransformación y esta encaminado a lograr que los profesionales de la salud, especialmente el Farmacéutico Hospitalario, cuente con un manual de consulta útil y práctico que le permita aplicar los criterios primordiales que este tema aporta en el adecuado seguimiento de las terapias medicamentosas.

II OBJETIVOS

- 2.1 Revisar bibliográficamente los aspectos relacionados con la biotransformación de fármacos a fin de poder favorecer la predicción de reacciones adversas a los medicamentos e interacciones farmacológicas durante la biotransformación en la terapia con polifarmacia.

- 2.2 Definir los factores que favorecen la presencia de Interacciones Farmacológicas durante la fase de Biotransformación y la relación existente entre ellos.

- 2.3 Establecer la importancia de la participación del Farmacéutico Hospitalario en la prevención, control y manejo de las Interacciones Farmacológicas que ocurren durante la fase de Biotransformación.

III GENERALIDADES

III GENERALIDADES

3.1 Definición

Se entiende por **Interacción Farmacológica** a la modificación de la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, dentro o en la superficie del organismo, por acción de una segunda sustancia química (1).

Esta segunda sustancia puede ser otro fármaco o un material químico de la dieta o del medio ambiente.

3.2 Importancia clínica de las Interacciones Farmacológicas

La polimedicación (prescripción de más de un medicamento) representa una problemática diversa que va, desde la forma de administración y posología, hasta los posibles efectos indeseables debidos a la interacción de distintos fármacos (6).

Existen datos que nos permiten confirmar que un elevado porcentaje de pacientes que se encuentran bajo tratamiento médico, tanto hospitalizados como ambulatorios, están recibiendo prescripciones con dos o más medicamentos. Esto hace indispensable la participación del Farmacéutico Hospitalario en su función de evaluar los posibles efectos de esta polifarmacia y predecir las interacciones que puedan presentarse y su impacto en el curso de la terapia, así como el riesgo que representen para el paciente.

Por lo general, los tratamientos médicos tienen polifarmacia. En la mayoría de las ocasiones no es posible sustituir o eliminar el medicamento causante de la Interacción Farmacológica. En estas situaciones el Farmacéutico tendrá que proponer cambios en los hábitos del paciente, formas de administración, dosificación, etc. y, de común acuerdo con el médico, encaminar al paciente a un resultado óptimo en su terapia.

Dentro de los estudios más serios que permiten visualizar los beneficios de una mayor atención a la interacción de fármacos en casos clínicos se encuentra el denominado *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, el cual reportó en un primer monitoreo que, de 7078 casos de exposición a fármacos, en 405 se presentaron reacciones adversas, y de ellas, 22% tuvieron como causa probable interacciones farmacológicas. Doce años más tarde, al llevar a cabo una re-evaluación ahora en condiciones de mayor atención a las posibles interacciones farmacológicas, los efectos adversos atribuidos a interacciones farmacológicas disminuyeron hasta un 6.9 % (4).

Se debe considerar además que también los suplementos nutricionales, los multivitamínicos y diversos productos que se expenden sin receta médica pueden presentar interacciones de importancia clínica con los medicamentos, como ocurre en el caso de algunos antibióticos. La probabilidad de interacción aumenta por el hecho de que el médico y/o el farmacéutico no siempre puede saber que el paciente está consumiendo productos OTC. Por ejemplo, cuando algunas fluoroquinolonas son administradas con compuestos que contienen aluminio, magnesio, zinc, calcio o hierro, los niveles plasmáticos de fluoroquinolonas se reducen, aumentando la posibilidad de fracaso de la terapia.(5).

Por otra parte, y contrario a lo que comúnmente se piensa, las interacciones medicamentosas no siempre traen un daño a la salud. En muchos casos, son múltiples los beneficios que se obtienen cuando se ha prescrito deliberadamente un fármaco con el fin de modificar el efecto de otros.

Finalmente, factores como el envejecimiento, patologías específicas, hábitos respecto al alcohol, café y tabaco e incluso el contacto con pesticidas, deben ser tomados siempre en cuenta para prevenir la aparición de interacciones medicamentosas no deseadas.

Todo lo anterior lleva a justificar ampliamente la afirmación de que el conocimiento de las Interacciones Farmacológicas es indispensable en la preparación del Farmacéutico Hospitalario.

3.3 Clasificación de las Interacciones Farmacológicas

Cuando se toma como criterio el mecanismo mediante el cual se llevan a cabo las Interacciones Farmacológicas, estas se clasifican en:

- Interacciones Farmacocinéticas
- Interacciones Farmacodinámicas

3.3.1 Se denominan **Interacciones Farmacocinéticas** a aquellas en las que se ve alterada la Absorción, la Distribución, la Biotransformación (estimulación o inhibición) o la Excreción de un fármaco a causa de otro, con un cambio resultante en la concentración plasmática del primero.

3.3.1.1 Interacciones durante la absorción

Las interacciones durante la absorción pueden ocurrir debido a cambios en el pH. Si un antiácido es administrado en combinación con un fármaco con propiedades ácidas o básicas, el cambio en el pH puede modificar el grado de absorción en el tracto gastrointestinal. Otros mecanismos de interacción durante la absorción son los cambios en el vaciamiento gástrico y en la motilidad intestinal así como la formación de complejos.

En algunas situaciones la absorción del fármaco puede estar reducida y puede haber un compromiso de su actividad terapéutica. En otras la absorción puede retardarse pero finalmente se absorbe la misma cantidad. Una demora en la absorción del fármaco puede ser perjudicial cuando se necesita un efecto rápido para aliviar síntomas agudos, como por ejemplo el dolor. El ritmo más lento de absorción también puede prolongar los efectos del fármaco y puede representar una dificultad, y, por el contrario, una demora en la absorción del fármaco puede no ser clínicamente importante, como suele suceder cuando el fármaco se utiliza en forma crónica y ya se han logrado concentraciones terapéuticas en el organismo (2).

3.3.1.2 Interacciones durante la distribución

Dos fármacos en la sangre pueden competir por los mismos sitios de unión a proteínas plasmáticas y desplazar uno al otro. Este tipo de interacción es bastante común pero sólo es clínicamente relevante si los fármacos tienen un alto grado de unión a proteínas, un bajo índice terapéutico y un volumen de distribución relativamente pequeño.

Puede ocurrir una interacción cuando se administran simultáneamente dos fármacos capaces de unirse a las proteínas. Aunque los dos pueden unirse a sitios diferentes en la proteína, las características de unión de una de ellas pueden estar alteradas (desplazamiento no competitivo). Es probable que sean más importantes aquellas situaciones en las cuales dos fármacos son capaces de unirse a los mismos sitios en la proteína (desplazamiento competitivo). Como sólo existe un número limitado de sitios de unión en las proteínas, habrá competencia y el fármaco con mayor afinidad por los sitios de unión desplazará a la otra de las proteínas plasmáticas o tisulares. Se reconoce que la fracción de un fármaco unida a las proteínas en el organismo no es farmacológicamente activa. Sin embargo, existe un equilibrio entre las fracciones unida y no unida y a medida que se biotransforma y excreta la forma no unida o "libre" del fármaco, el fármaco unido es gradualmente liberado para mantener el equilibrio y la respuesta farmacológica.

3.3.1.3 Interacciones durante la biotransformación

Así como los fármacos pueden competir por los sitios de unión a proteínas, también pueden competir por los sitios de unión a enzimas, particularmente el citocromo P450, lo cual resulta en la disminución de la eliminación. La biotransformación de un segundo fármaco puede además alterarse ya sea por inhibición o por inducción enzimática debida a la presencia del primer fármaco.

Los fármacos pueden ser objeto de dos diferentes procesos de biotransformación, denominados respectivamente como Fase I y Fase II. En la fase I, la biotransformación está a cargo de enzimas microsomales hepáticas contenidas en el endotelio celular, las cuales oxidan, desmetilan, hidrolizan, etc, fármacos para convertirlos en compuestos hidrosolubles. En la Fase II, sustancias ampliamente solubles en agua (ácido glucurónico, sulfato) se unen al fármaco para formar metabolitos inactivos o significativamente menos activos, solubles en agua. Los compuestos pueden circular siendo objeto de una o ambas fases repetidas veces hasta que se presenta la característica de hidrosolubilidad. Las interacciones de mayor importancia clínica son ocasionadas por las enzimas hepáticas microsomales que actúan en la fase I en comparación con las de la fase II (19).

3.3.1.4 Interacciones durante la excreción

Las interacciones durante la excreción pueden ocurrir debido a cambios en el pH urinario los cuales causan desplazamiento competitivo del fármaco de los sitios de unión. Ello afecta la secreción tubular y la reabsorción activa. Los compuestos que disminuyen el pH urinario incrementan el grado de excreción de los fármacos básicos debido a que se encontrarán más protonados y no podrán ser reabsorbidos. De la misma manera, los compuestos que incrementan el pH urinario aumentan la excreción de compuestos con propiedades ácidas.

Aunque algunos agentes terapéuticos son eliminados a través de otros mecanismos, la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son excretados por los riñones. Las implicaciones clínicas más importantes de una excreción renal alterada comprenden el uso de fármacos que son excretados en su forma no modificada o en forma de un metabolito activo. Por lo tanto, las sustancias con actividad farmacológica van a ser reabsorbidas o excretadas en mayor grado cuando se altere la excreción renal. Por el contrario, cuando sólo se excretan metabolitos inactivos es menos probable que los cambios en la actividad terapéutica se asocien con el uso de otros fármacos que pueden influir en las vías excretoras renales (2).

3.3.2 Entre las **Interacciones Farmacodinámicas** se incluyen aquéllas en las cuales dos o más fármacos con efectos farmacológicos similares (u opuestos) son administrados en forma simultánea y las situaciones en las cuales la sensibilidad o la capacidad de respuesta de los tejidos a un fármaco es alterada por el otro. También en este grupo se consideran las situaciones en las cuales hay un cambio en el efecto del fármaco sin un cambio en la concentración plasmática del mismo.

3.3.3 Por otra parte, las Interacciones Farmacológicas, de acuerdo con la forma en que se modifica el efecto de los fármacos al compararse con el que se obtiene al administrarse por separado, se clasifican en:

- Sinergismo
- Antagonismo

3.3.3.1 Hablamos de **Sinergismo** cuando el resultado de la interacción entre dos medicamentos origina un aumento del efecto de alguno de ellos. Generalmente se presenta cuando se trata de compuestos de acción farmacológica similar y puede presentarse mediante los siguientes mecanismos (39):

- a) Sinergismo infra-aditivo: Se refiere al efecto resultante de la interacción de dos o más compuestos con efecto farmacológico similar, los cuales interactúan con los mismos sitios receptores pero el grado de efecto es menor a la suma de los fármacos interactuantes de manera individual.
- b) Sinergismo aditivo o de suma: Se produce cuando dos fármacos tienen el mismo efecto estudiado y cuya actividad intrínseca es la misma, se unen a los mismos receptores de forma tal que al administrarlos de manera conjunta producen un efecto mayor en el individuo que la suma de los efectos producidos por cada uno de ellos de manera individual.

- c) **Sinergismo de potenciación:** se produce generalmente cuando los fármacos involucrados reaccionan con distintos receptores para producir sin embargo el mismo efecto, de manera que el efecto farmacológico se ve incrementado.
- d) **Sinergismo de supersensibilidad:** Se refiere a casos complejos cuya interpretación varía. No obstante se sabe que ciertos fármacos aumentan o facilitan la acción de otros sobre el sitio efector por mecanismos variados, aunque el facilitador no tenga por sí mismo el efecto farmacológico.

3.3.3.2 En los casos en los cuales el efecto producido por un fármaco se ve disminuido o suprimido por un segundo fármaco, la interacción resultante se conoce como **Antagonismo**. Se divide en tres categorías(39):

- a) **Antagonismo competitivo:** Este tipo de interacción se produce cuando la acción de un fármaco se modifica como consecuencia de la competencia de un segundo fármaco de estructura semejante por los mismos sitios receptores de este, pero siendo inactivo o de efecto contrario. Si el enlace es débil, el antagonismo se denomina *competitivo reversible* y puede ser superable, es decir, que cualquiera de los fármacos puede ser desplazado del receptor con altas concentraciones del otro. Por otra parte, si el enlace fármaco-receptor es covalente, no resulta fácilmente reversible, por lo que se denomina *antagonismo competitivo irreversible*, en el cual el bloqueo no puede ser remontado aunque la concentración del agonista se incremente, a menos que se utilicen medios indirectos.
- b) **Antagonismo no competitivo:** Ocurre entre dos fármacos de estructura química diferente y que por lo tanto ocupan dos clases distintas de receptores, pero que dan lugar a efectos opuestos y en consecuencia se anulan mutuamente. Es un antagonismo insuperable porque el antagonista, al ocupar el receptor correspondiente, aunque no impide que el agonista ocupe el suyo, sí

interfiere en la producción de la respuesta, la cual es disminuida y aún anulada, es decir, que el antagonista disminuye la actividad intrínseca del agonista.

- c) Dualismo competitivo: Si uno de los fármacos posee menor actividad que otro, al ser administrados de manera conjunta, será un agonista parcial; al aplicar pequeñas dosis del agonista completo se tiene un sinergismo de suma, mientras que a concentraciones mayores del mismo, lo que resulta es un antagonismo competitivo, dado que el antagonista parcial desplaza al antagonista completo de los receptores y como su actividad intrínseca es menor, la respuesta también lo será. Así el antagonista parcial ejerce una acción dual, como agonista y/o como antagonista competitivo.

3.4 FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

La diversidad de causas que pueden favorecer la ocurrencia de interacciones farmacológicas, muchas de ellas difíciles de controlar, hacen que el conocimiento de los factores de riesgo sea indispensable en la formación del profesional de la salud.

3.4.1 Responsabilidades del profesional de la salud.

Una gran cantidad de fármacos son introducidos en el mercado cada año, y nuevas interacciones entre medicamentos son reportadas en forma creciente. En consecuencia, no resulta práctico para los profesionistas de la salud el confiar toda la información a su memoria para evitar interacciones farmacológicas potenciales. Los regímenes multifármacos conllevan el riesgo de interacciones adversas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y, en particular, la Rifampicina, son medicamentos desencadenantes comunmente prescritos en la atención primaria. Los fármacos con un margen terapéutico estrecho o bajo índice terapéutico tienen mayor probabilidad de ser objeto de serias interacciones farmacológicas. Los fármacos objeto de ello de uso común incluyen Warfarina, Fluoroquinolonas, fármacos antiepilépticos, anticonceptivos orales, cisaprida e inhibidores de la 3-hidroxi-3 metil glutaril coenzima A.

Muchos otros fármacos actúan como desencadenantes u objeto y otros como ambos.

Existen manuales periódicamente actualizados que proveen de información al respecto, así como programas en CD ROOM. Sin embargo, resulta indispensable que el profesionista del equipo de salud clasifique las interacciones farmacológicas, rescatando las que clínicamente son más significativas.

Hay que considerar que las interacciones farmacológicas por sí solas pueden o no ser peligrosas, sin embargo, la ignorancia o la incapacidad para reconocerlas sí representa un peligro potencial (1).

Aunque existe un progreso considerable en la identificación de las interacciones entre fármacos, un análisis cuidadoso de la bibliografía revela que parte de la información es conflictiva, incompleta y confusa. Con demasiada frecuencia la importancia clínica atribuida a una supuesta interacción entre fármacos es sumamente exagerada y muy publicitada (2).

Al utilizar la bibliografía sobre interacciones entre fármacos y decidir qué acción es apropiada, deben recordarse varios factores:

- a) Los fármacos que interactúan habitualmente pueden ser utilizados juntos.

En la mayor parte de los casos dos fármacos que se sabe que interactúan pueden administrarse en forma simultánea mientras se tomen las precauciones adecuadas (p. ej. monitoreo más cuidadoso del tratamiento, ajustes posológicos para compensar la respuesta alterada). Aunque existen algunas situaciones en las cuales el uso de un fármaco puede estar contraindicado mientras se recibe otro, no es probable que estas combinaciones se empleen con frecuencia e incluso pueden existir excepciones a la contraindicación en ciertas circunstancias. No obstante, en aquéllas situaciones en las que pudiera

emplearse otro fármaco con propiedades terapéuticas similares y menor riesgo, sería preferible este curso de acción.

b) Interacciones beneficiosas.

Debe reconocerse que a veces se prescribe deliberadamente un segundo fármaco para modificar los efectos de otro. Este enfoque podría utilizarse en un esfuerzo por aumentar la eficacia o reducir los efectos adversos del fármaco primario.

La capacidad del probenecid para aumentar las concentraciones séricas y prolongar la actividad de los derivados penicilínicos se conoce desde hace muchos años y esta interacción ha sido utilizada con ventajas terapéuticas en ciertas infecciones, como la gonorrea no complicada (2).

c) Indole de las comunicaciones.

Las comunicaciones y las revisiones de interacciones entre fármacos a veces adjudican importancia a observaciones aisladas de problemas en un solo paciente o en un número limitado de pacientes. En varias ocasiones una presunta interacción observada en un solo paciente ha sido comunicada en varias revisiones y cuadros sin calificar la naturaleza de la comunicación ni la posible importancia de la interacción.

d) Profundidad de la información.

La mayoría de los gráficos y los cuadros de interacciones entre fármacos no brindan información detallada sobre situaciones específicas. La mayoría de las referencias de este tipo sólo deben utilizarse para comenzar a evaluar posibles interacciones y deben consultarse fuentes de referencia más amplias para obtener mayor información.

e) Recomendaciones y alternativas terapéuticas

En muchas interacciones comunicadas no existe suficiente información disponible como para permitir el desarrollo de pautas específicas para dirigir este tratamiento combinado. Cuando sea posible, el farmacéutico no sólo deberá identificar un problema potencial sino que también deberá estar preparado para formular una recomendación al médico y/o al paciente sobre la mejor forma de evitar o minimizar los problemas (2).

Si bien algunos problemas relacionados con los fármacos se desarrollan inesperadamente y no pueden predecirse, muchos se vinculan con acciones farmacológicas conocidas y pueden ser razonablemente anticipados. Sin embargo, como el tratamiento medicamentoso es cada vez más complejo la posibilidad de predecir la magnitud de una acción específica de cualquier fármaco disminuye. Estas circunstancias señalan que no sólo es necesario mantener registros completos y actualizados de las medicaciones de los pacientes sino además monitorear y supervisar en forma más cuidadosa el tratamiento medicamentoso para poder prevenir esos problemas o detectarlos en una etapa temprana de su desarrollo. El farmacéutico se encuentra en una posición única para satisfacer estas necesidades y además existen oportunidades de mayor participación y contribución a la provisión de un tratamiento medicamentoso que sea eficaz y seguro (2).

3.4.2 Factores que favorecen la aparición de Interacciones Farmacológicas

Numerosos factores son responsables de las variaciones que ocurren en la respuesta humana a los fármacos. Ellos comprenden desde la influencia ambiental, hasta la dieta y factores genéticos y patológicos.

El profesional de la salud debe tomar en cuenta tanto aquéllos aspectos propios de la terapia del paciente como las circunstancias que de manera un tanto más indirecta contribuyen a las Interacciones Farmacológicas.

3.4.2.1 Factores relacionados con el paciente

Son importantes la edad, factores genéticos, estados patológicos, función renal, función hepática, los hábitos dietéticos, el tabaquismo y problemas como el alcoholismo, así como factores ambientales.

Edad.

Cuando se considera el riesgo de problemas relacionados con los fármacos, la edad es un factor importante. Algunos estudios indican que existe una incidencia más elevada de reacciones adversas a los fármacos tanto en los pacientes pediátricos como en los ancianos y es razonable esperar que la aparición de interacciones entre fármacos también sea mayor en estos grupos etarios.

En los pacientes pediátricos los problemas relacionados con los fármacos se encuentran con mayor frecuencia en los recién nacidos, que no han desarrollado totalmente los sistemas enzimáticos involucrados en la biotransformación de ciertos fármacos y también presentan una función renal inmadura.

Varios factores señalan un mayor riesgo de interacciones en los ancianos. La mayoría de los pacientes geriátricos tienen al menos una enfermedad crónica y ello se refleja en la prescripción de un mayor número de medicaciones en este grupo de pacientes. Los tipos de enfermedades que experimentan con mayor frecuencia los pacientes ancianos pueden contribuir a alterar una respuesta a los fármacos y parece existir una mayor sensibilidad a la acción de ciertos fármacos con el avance de la edad.

Factores genéticos

Estos factores pueden ser responsables del desarrollo de una respuesta inesperada a los fármacos en un paciente en particular. La isoniazida es biotransformada por un proceso de acetilación cuya velocidad parece estar bajo control genético. Algunos individuos biotransforman rápidamente la isoniazida mientras que otros lo hacen con

lentitud, lo cual exige un ajuste cuidadoso de la posología, ya que la dosis que propociona concentraciones satisfactorias en los acetiladores rápidos puede causar toxicidad en los acetiladores lentos. Por ejemplo, la isoniazida produce neuritis periférica en algunos pacientes y este efecto es más frecuente en los acetiladores lentos (2).

Estados patológicos

Algunos estados patológicos distintos de aquél para el que se está utilizando un fármaco particular pueden influir en la respuesta del paciente al mismo. El deterioro de la función renal y la alteración de la función hepática son los trastornos más importantes que pueden alterar la actividad de los fármacos, aunque otros trastornos también pueden producir un cambio en la actividad de un fármaco. Como muchos fármacos se encuentran unidos en gran medida a las proteínas plasmáticas y sólo la fracción no unida del fármaco es activa, es concebible que una disminución de la concentración o la cantidad de proteínas pueda alterar la disponibilidad de los fármacos y por tanto su actividad. Esta posibilidad debe reconocerse en los pacientes con trastornos que pueden asociarse con hipoalbuminemia.

Los factores ambientales, así como el tabaquismo, consumo de alcohol y la dieta, los cuales son igualmente importantes, son tratados más adelante en el presente trabajo (5.1.1)

3.4.2.2 Historia farmacológica.

Muchas interacciones han sido consecuencia de la falta de conocimiento de los medicamentos prescritos por otro médico o de los medicamentos de venta libre que el paciente no consideraba de importancia suficiente como para mencionarlos. Resulta indispensable el contar con un registro preciso y completo de los medicamentos prescritos y de venta libre que el paciente está recibiendo. Mas, debido a que en nuestra sociedad los intereses de mercadotecnia, sumados a una falta de cultura en nuestro país respecto a la seriedad que implica el consumir cualquier tipo de medicamento, ejercen una gran

influencia sobre la población en general, la conformación de un registro detallado es prácticamente imposible. Sin embargo, en todas las instituciones o consultorios que manejan expedientes médicos de cada paciente, la información contenida en ellos será de mucha utilidad, lo mismo que los datos que puedan ser otorgados por el propio paciente al ser entrevistado. Con ello la posibilidad de interacciones disminuirá en cierta medida, pero la verdadera solución a este problema vendrá junto con la implementación de programas nacionales de salud y educación que realmente respondan a las necesidades que existen actualmente, así como en la cada vez mejor preparación que las instituciones educativas exijan de sus egresados en las áreas implicadas.

3.4.2.3 Desconocimiento de las acciones de los fármacos que se emplean.

El conocimiento de las propiedades y las acciones farmacológicas primarias y secundarias de cada uno de los fármacos utilizados o cuyo uso se considera, es esencial para evaluar con precisión el potencial de interacción.

3.4.2.4 Alternativas terapéuticas

El no tomar las precauciones suficientes cuando se administran fármacos que de antemano se conoce que interactúan o el no considerar opciones de menor riesgo conlleva a que ocurran las Interacciones Farmacológicas.

3.4.2.5 Regímenes terapéuticos complejos

Conforme aumente el número de medicamentos administrados a un paciente, mayor será el riesgo de interacciones farmacológicas. Con frecuencia se deja de considerar que el número de medicamentos debe mantenerse en un mínimo.

La mayoría de los fármacos utilizados en los tratamientos actuales tienen la capacidad de influir en muchos sistemas fisiológicos. Por lo tanto, existe una posibilidad más elevada de que dos fármacos administrados en forma simultánea afecten algunos de

los mismos sistemas. Cuando se considera el potencial de interacciones entre los fármacos existe una tendencia a preocuparse sólo por los efectos primarios de los fármacos involucrados y a pasar por alto las actividades secundarias que poseen.

3.4.2.6 Educación del paciente.

Los pacientes en general saben poco acerca de sus enfermedades y menos aún sobre los beneficios y los problemas que podrían resultar del tratamiento medicamentoso. Cabe esperar que los individuos que mejor conozcan y comprendan esta información cumplan mejor con las instrucciones relativas a la administración de los medicamentos y sean más atentos en cuanto al desarrollo de síntomas que podrían ser indicadores tempranos de problemas relacionados con los fármacos.

Por distintas razones muchos pacientes no ingieren la medicación en la forma indicada por el médico que la prescribió. Algunos de ellos no han recibido instrucciones suficientes de parte del médico ni del farmacéutico acerca de cómo y cuándo ingerir la medicación. En otras situaciones, que afectan particularmente a los pacientes que toman varios medicamentos, puede haber confusión sobre las instrucciones aun cuando el paciente las haya comprendido inicialmente.

Algunos pacientes al darse cuenta de que han olvidado una dosis de medicación duplican la dosis siguiente para compensar ese olvido, en tanto que otros actúan sobre la base de la presunción de que si la dosis de un comprimido que le han prescrito brinda un alivio parcial pero no completo de los síntomas, una dosis de dos comprimidos será aún más eficaz.

3.4.2.7 Múltiples médicos que prescriben

Algunos individuos necesitan ser atendidos por más de un médico y no es infrecuente que un paciente vea a uno o más especialistas además del médico de la familia. Algunas personas también acuden a otros profesionales de la salud (odontólogos,

pediatras) que pueden prescribirles medicamentos. Con frecuencia es difícil que cada uno de los médicos que prescribe conozca todos los medicamentos que le han prescrito los otros a un paciente particular y estas situaciones podrían generar dificultades.

Aun cuando el paciente sea atendido por diferentes médicos, en general recurrirá a una sola farmacia para obtener las prescripciones. Por lo tanto el farmacéutico, especialmente el que está a cargo de la farmacia dentro de una institución determinada, aun cuando no lleve registros de las medicaciones de cada paciente, puede desempeñar un papel importante en la detección y la prevención de los problemas relacionados con los fármacos, proporcionando al médico la información de que le sea posible disponer acerca del consumo de medicamentos de un paciente en particular.

3.4.2.8 Uso de medicamentos de venta libre

En muchas comunicaciones de interacciones entre fármacos se ha hablado del uso simultáneo de un fármaco prescrito con otro de venta libre (aspirina, antiácidos, descongestivos). Cuando un médico interroga a un paciente acerca de los medicamentos que está recibiendo, el paciente a menudo olvida mencionar los medicamentos de venta libre que ha adquirido. Muchos pacientes han estado ingiriendo antiácidos, analgésicos y laxantes por períodos tan prolongados y de una forma tan habitual que no consideran que estos preparados sean medicamentos. Esta información a menudo se puede omitir al interrogar a un paciente y algunos médicos y farmacéuticos prefieren utilizar una lista de síntomas que podrían ser tratados habitualmente con medicamentos de venta libre para intentar obtener estos datos del paciente.

Las interacciones también pueden deberse al uso simultáneo de dos o más productos disponibles sin receta. En algunas situaciones dos productos de venta libre promovidos con fines diferentes el mismo o los mismos principio(s) activo(s), lo que aumenta el riesgo de una respuesta excesiva a estos agentes.

3.4.2.9 Abuso de fármacos

La tendencia de algunos individuos a abusar o utilizar los medicamentos deliberadamente mal también puede conducir a una incidencia más elevada de interacciones entre fármacos. Los barbitúricos, los analgésicos y las anfetaminas se encuentran entre aquellos de los que más se abusa y su uso inapropiado puede representar en algunos casos un factor importante para que las interacciones se presenten (2).

3.4.3. Aspectos que obstaculizan la detección de interacciones farmacológicas

Muchas interacciones que ocurren no se detectan o no se notifican. Las situaciones que a continuación se citan representan algunas de las causas más importantes:

- 1) En la mayoría de los casos la situación clínica es demasiado compleja como para que sea posible reconocer que un evento inesperado en la evolución de un paciente se relaciona con su tratamiento medicamentoso.
- 2) Con pocas excepciones, la intensidad de la acción de los fármacos en el contexto terapéutico no se puede cuantificar con precisión.
- 3) Aun cuando se reconozca claramente una respuesta deficiente, excesiva o anómala a uno o ambos fármacos durante su administración simultánea, habitualmente se le atribuye a factores distintos de las interacciones farmacológicas.
- 4) El índice de sospecha de la mayoría de los clínicos en relación con las interacciones farmacológicas es muy bajo y muchos médicos apenas son conscientes del fenómeno.

- 5) Los médicos tienden a dudar de sus observaciones acerca de las interacciones entre fármacos a menos que se haya comunicado previamente la misma interacción.

- 6) Los médicos con frecuencia no comunican interacciones entre fármacos aun cuando las hayan reconocido de manera inequívoca.

IV INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN EL PROCESO DE BIOTRANSFORMACION.

IV INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN EL PROCESO DE BIOTRANSFORMACION

4.1 El proceso de Biotransformación

La Biotransformación de los fármacos es el proceso por el cual los fármacos administrados son modificados por el organismo. Los metabolitos que resultan son químicamente distintos del fármaco original y suelen ser más polares. El aumento de esta polaridad significa que los metabolitos se difunden a través de las membranas celulares con menor facilidad que el fármaco original. Dichas sustancias también tienden a permanecer menor tiempo en el organismo, ya que su resorción tubular disminuye, o sea, su eliminación aumenta. La Biotransformación suele convertir un fármaco en un metabolito menos activo. Sin embargo, esto no ocurre siempre así, pues se conocen metabolitos farmacológicamente activos o aún tóxicos. De este modo, la biotransformación de los fármacos y las enzimas encargadas de estos procesos son factores importantes en la evaluación de la acción de los fármacos.

El hígado contiene un número muy grande de unidades funcionales llamados hepatocitos. El hígado recibe un gran volumen de sangre, aproximadamente 1,500 ml/min en un adulto, del que 75% es sangre venosa, que llega a través de la vena porta, y 25 % es sangre arterial que procede de la arteria hepática. Los hepatocitos están en estrecho contacto con el árbol biliar, donde se secretan muchos compuestos

Los sistemas enzimáticos en los hepatocitos metabolizan muchos fármacos, convirtiéndolos en compuestos más polares o más hidrosolubles, tras lo que pueden ser secretados hacia la bilis o vuelven a la sangre.

La eficiencia del hígado para eliminar los fármacos depende de tres factores:

- La cantidad de fármaco que llega al hígado por unidad de tiempo.
- La concentración de fármaco libre, o no fijado, en el plasma capaz de entrar a los hepatocitos.

- La actividad total del sistema enzimático implicado en la biotransformación hepática del fármaco.

4.1.1 Fases del metabolismo

Como parte de un enfoque práctico del estudio y la clasificación de las vías enzimáticas involucradas en el metabolismo de los fármacos, ha resultado útil dividir los procesos degradadores en dos estadios o fases separados (ver fig. 1, esquema 1)

Figura 1. Fases del metabolismo.



4.1.1.1 Reacciones de Fase I

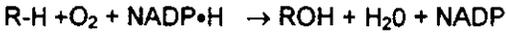
La fase I involucra a la oxidación del fármaco y es catalizada por el sistema enzimático de la oxidasa de función mixta. Se considera que la oxidasa de función mixta es el principal sistema enzimático metabolizador de los fármacos del organismo porque tiene una amplia especificidad de sustratos y, además, puede catalizar una variedad de diferentes reacciones. Las reacciones catalizadas por este sistema enzimático aumentan la hidrosolubilidad de los fármacos y así facilitan su eliminación por los riñones (28).

Las reacciones de oxidación / reducción se llevan a cabo mediante enzimas ubicadas en el retículo endoplásmico o microsomas. Estas son las enzimas del sistema de oxidasas de función mixta o el sistema citocromo P-450.

La oxidación es un proceso frecuente en la biotransformación de los fármacos. Es catalizada por enzimas diferentes, siendo una de las más importantes la oxidasa de función

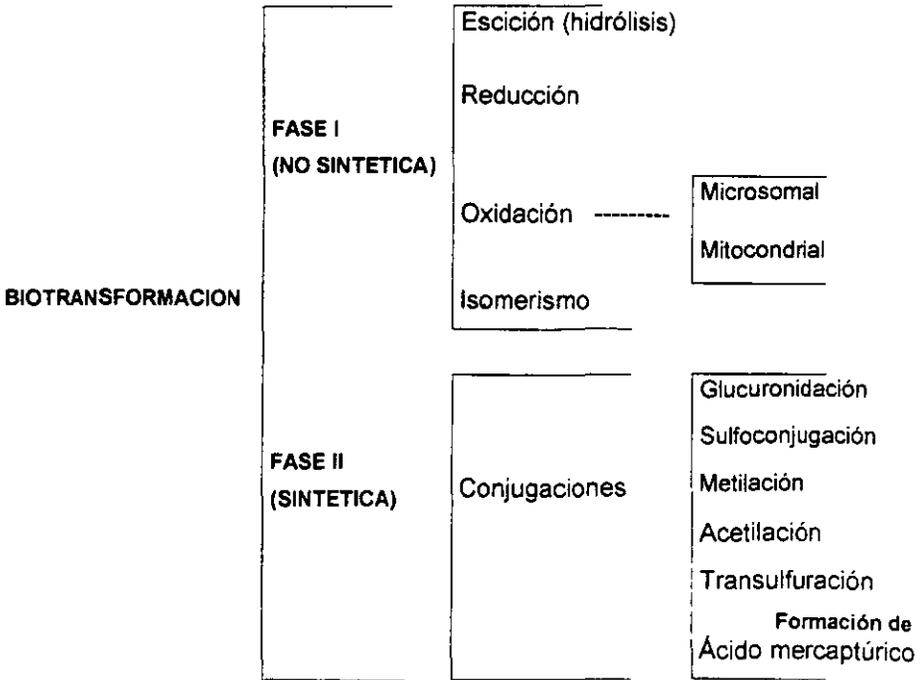
mixta del retículo endoplásmico del hígado. La íntima relación de estas enzimas con la membrana lípida obliga a que los sustratos para este sistema sean lipófilos. El sistema enzimático cataliza la reacción general:

Microsomas



y se llama oxidasa de función mixta debido a que necesita del oxígeno, así como de un cofactor reducido, en este caso, el fosfato del dinucleótido de adenina y nicotinamida.

Esquema 1. Fases del metabolismo



La oxidasa de función mixta puede catalizar la oxidación mediante una variedad de tipos diferentes de reacciones:

- Hidroxilación del anillo aromático
- N-dealquilación
- O-dealquilación
- S-dealquilación
- Desulfuración
- Desaminación
- Deshalogenación
- Sulfoxidación

La hidroxilación aromática es una ruta común de biotransformación de los fármacos con residuos aromáticos, como es el caso de la fenitoína, donde se produce el metabolito (5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (22).

Las reacciones de O-, S- y N- dealquilación , las cuales involucran la oxidación del carbono, pueden definirse en términos generales como:



donde X = O, S y NH (o -N-R).

Un ejemplo de este mecanismo es la O-dealquilación del fármaco antiinflamatorio Indometacina, donde se produce el metabolito desmetilado (22).

El citocromo P450 (P450 o CYP) , es un grupo heterogéneo de enzimas (hemoproteínas) con un grupo prostético idéntico, que son las oxidasas terminales del sistema oxidasa de función mixta y que puede clasificarse en muchas sub-familias, cada una de las cuales está ligada a un grupo diferente de fármacos. Las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 Y CYP3A4, por ejemplo, son las que se encuentran más directamente relacionadas con la biotransformación de fármacos antiepilépticos (16) (30)(33)

Existen altos niveles de la oxidasa de función mixta en el hígado, que en general se considera el principal sitio de biotransformación de los fármacos. Sin embargo, este sistema enzimático está presente en casi todos los órganos y, de este modo, la biotransformación de los fármacos puede producirse en todo el organismo.

La oxidasa de función mixta está presente en una forma predominante en el retículo endoplásmico liso de las células hepáticas, si bien la actividad también se asocia con el retículo endoplásmico rugoso. El sistema enzimático ha sido purificado y se han aislado tres componentes diferentes: la citocromo c reductasa (citocromo P-450 reductasa), el citocromo P-450 y un fosfolípido. Como se ilustra en la figura 2, el primer componente, la citocromo c reductasa, cataliza la transferencia inicial de un electrón del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) al citocromo. La enzima tiene un requerimiento absoluto de NADPH y requiere Mg^{2+} para su actividad. La enzima contiene una molécula de dinucleótido de flavina y adenina (FAD) y una molécula de mononucleótido de flavina (FMN) como co-factores. Esta reductasa es capaz de donar dos electrones al citocromo, el primero de los cuales reduce el hierro del hemo a la forma ferrosa y el segundo oxida al oxígeno para el anión superóxido.

El segundo componente, el citocromo P-450, es el aceptor de electrones terminal y es el *sitio de unión* de los fármacos. La denominación citocromo P-450 en realidad es un término genérico que incluye a una familia de citocromos que son inmunológica y bioquímicamente diferentes, si bien todos aceptan un electrón de la NADPH citocromo c reductasa. Se han producido anticuerpos específicos contra las diferentes formas del citocromo P-450, lo cual demuestra las diferencias estructurales específicas entre las diferentes especies de este citocromo. La estructura de la apoproteína confiere las especificidades de sustrato únicas de las diferentes formas del citocromo P-450. Los citocromos contienen hierro que es quelado a un anillo de porfina, el cual es idéntico al de la hemoglobina, la protoporfirina IX.

El último componente esencial del sistema de la oxidasa de función mixta es un fosfolípido que resulta necesario para actuar como una superficie de membrana que permita el intercambio de electrones desde la reductasa hacia el hierro del citocromo.

El segundo electrón que oxida oxígeno al anión superóxido puede provenir también del citocromo b_5 y la citocromo b_5 reductasa, una reductasa específica del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). En condiciones en las cuales el NADPH es limitante, se cree que el segundo electrón puede ser donado por el sistema de citocromo b_5 . Este último sistema enzimático no puede tomar el lugar de la NADPH citocromo c reductasa como dador del primer electrón.

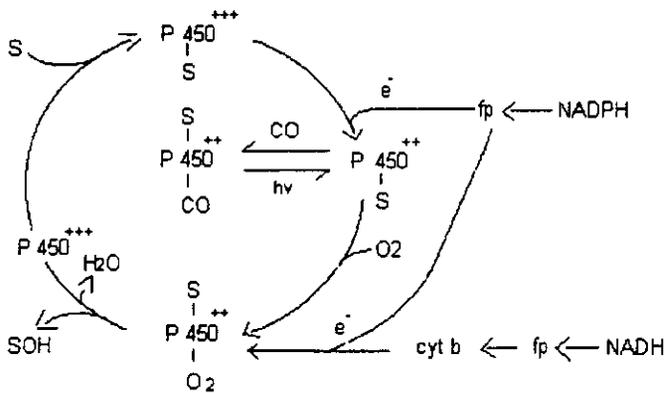


FIGURA 2 Ciclo del Citocromo P-450

Por cada molécula de oxígeno consumida en la reacción, un átomo se utiliza para oxidar al sustrato, mientras que el otro átomo de oxígeno da como resultado la producción de una molécula de agua. El NADPH es capaz de donar dos electrones en la reacción: el primero es utilizado para oxidar el hierro al estado ferroso después de la unión del sustrato, mientras que el segundo electrón de una segunda molécula de NADPH reacciona con el oxígeno produciendo un anión superóxido, altamente reactivo, que reacciona con el

sustrato para dar lugar al producto. El citocromo reducido es capaz de formar un complejo con el monóxido de carbono y dar como resultado un complejo que absorbe la luz con una longitud de onda de aproximadamente 450 m μ . La longitud de onda de la absorción de la luz observada es específica para las diferentes formas de P-450 y normalmente varía de 447 a 553 m μ . Dado que el monóxido de carbono es capaz de unirse al citocromo reducido, puede actuar como un potente inhibidor de la oxidasa de función mixta y a menudo se usa esta interacción para determinar en una forma experimental si un fármaco es oxidado por este sistema enzimático.

Subfamilias del citocromo P450 (13):

CYP1A

Las isoenzimas pertenecientes a esta subfamilia suman alrededor del 13% del contenido total de P450 del hígado humano. El metabolismo de la cafeína es catalizado por el CYP1A2 en humanos. Esta enzima es inducida por hidrocarburos poliaromáticos y se piensa que es una de las principales enzimas responsables de la activación de carcinógenos.

CYP2A

Esta enzima representa menos el 1% del CYP. La Cumarina es prácticamente el único fármaco del cual se conoce que es oxidado por CYP2A6 para formar 7 – hidroxicumarina, la cual es conjugada con ácido glucurónico y rápidamente excretada en la orina.

CYP2C

Las isoenzimas pertenecientes a esta subfamilia suman cerca del 18% del contenido total de P450 del hígado humano. Existen dos enzimas polimórficas en la subfamilia del P450 del hígado humano, CYP2C9 y CYP2C10.

CYP2E

Las isoenzimas que pertenecen a esta subfamilia constituyen aproximadamente el 8% del contenido total de P450 del hígado humano. Su actividad es afectada por diversos factores, incluyendo alcohol, fármacos como isoniazida, solventes orgánicos y ciertas condiciones patológicas como diabetes, cetoanemia y obesidad. La Cloesoxazona ha sido reportada como un fármaco de prueba representativo cuya biotransformación es mediada por el CYP2E1.

CYP3A

Las isoenzimas pertenecientes a esta subfamilia representan alrededor del 30% del contenido total de P450 del hígado humano. El CYP3A es una de las isoformas del CYP más importante responsable de la biotransformación de fármacos en humanos, debido a que es la principal enzima metabólica en órganos tan importantes como el tracto gastrointestinal y el hígado. Las propiedades de las isoformas CYP3A3 y CYP3A4 son tan similares que es imposible diferenciarlos por métodos inmunoquímicos o midiendo su actividad catalítica, y existen considerables diferencias individuales en los niveles presentes en el hígado. Entre los fármacos de prueba biotransformados por esta enzima que se han reportado, se encuentran: Nifedipina, Eritromicina y Lidocaína,

CYP2C

El CYP2C19 es un miembro de la familia del CYP2C bien conocido como una enzima P450 que presenta un efecto farmacogenético. La S- mefenitoína, que es biotransformada por esta isoenzima, ha sido objeto de numerosos reportes.

CYP2D

Uno de los miembros de la familia CYP2D, el CYP2D6, biotransforma fármacos como Dextrometorfano y Debrisoquina.

Por otra parte, existen factores farmacogenéticos que afectan la capacidad de oxidación de fármacos hepática, los cuales se combinan con factores ambientales y patológicos.

Reducción: En este tipo de reacciones los sustratos son compuestos que contienen sitios de insaturación, como los grupos carbonilo, azo y nitro.

Si bien en general las reacciones de reducción no son tan comunes como la oxidación, ocurren en casos específicos, uno de ellos, el anticoagulante Warfarina, el cual contiene un grupo carbonilo que es reducido dando lugar a una mezcla de alcoholes diastereoisómeros.

Reacciones de Escisión (hidrólisis): Se llevan a cabo en el citosol mediante una variedad de esterasas y amidasas específicas e inespecíficas. Una de ellas es la carboxiesterasa del hígado que cataliza la hidrólisis de los ésteres exógenos como la procaina.

El hecho de que las amidas son usualmente hidrolizadas más lentamente que los ésteres ha sido utilizado en el desarrollo de fármacos con tiempo de vida media más prolongados. Por ejemplo, la procainamida es hidrolizada más lentamente que la procaina.

Isomerismo: En algunos casos, la forma isomérica específica de los compuestos determinará su comportamiento en la biotransformación. Los isómeros del hexacloruro de benceno son biotransformados de forma diferente y esto les confiere distintas propiedades. El γ -isómero se considera estimulante, mientras que otros dos isómeros tienen el efecto opuesto.

4.1.1.2. Reacciones de fase II.

La fase II del metabolismo de los fármacos es llevada cabo por cierto número de enzimas que catalizan la formación de moléculas conjugadas del fármaco oxidado. Las

enzimas que catalizan estas reacciones se clasifican como transferasas y en todos los casos los productos conjugados producidos están ionizados al pH fisiológico. Hay una variedad de transferasas, incluyendo a las glucuroniltransferasas, las sulfotransferasas y las glutatióntransferasas, así como diversas transferasas de aminoácidos específicos. La conjugación de los fármacos finalmente lleva a la generación de compuestos iónicos altamente hidrosolubles que son excretados en una forma rápida y fácil por la orina. Para eso, el efecto neto de las fases I y II es la conversión de los fármacos liposolubles en agentes hidrosolubles cargados iónicamente que son removidos del organismo en una forma eficaz.

Las reacciones de conjugación tienen lugar tanto en los microsomas como en el citosol.

Una conjugación, que es una reacción de síntesis, puede seguir a una reacción de fase I.

Estas reacciones son catalizadas por varias transferasas diferentes, las cuales generan un producto final que está ionizado al pH fisiológico. Con pocas excepciones, la conjugación da como resultado la inactivación del fármaco madre o de sus catabolitos activos y también facilita su excreción por los riñones.

La mayoría de estas reacciones requiere que el grupo por conjugar o el fármaco sea "activado". Para que esto ocurra el organismo necesita energía de compuestos como el ATP o UTP. La glucuronidación, sulfoconjugación, metilación y acetilación son ejemplos del primer tipo de reacción, mientras que la conjugación con aminoácidos tales como glicina, requiere que el fármaco sea primero activado. La conjugación con Glutatión, la cual da lugar a la formación de metabolitos cisteínicos y mercaptopúricos, así como la tiometilación, difieren en esta característica.

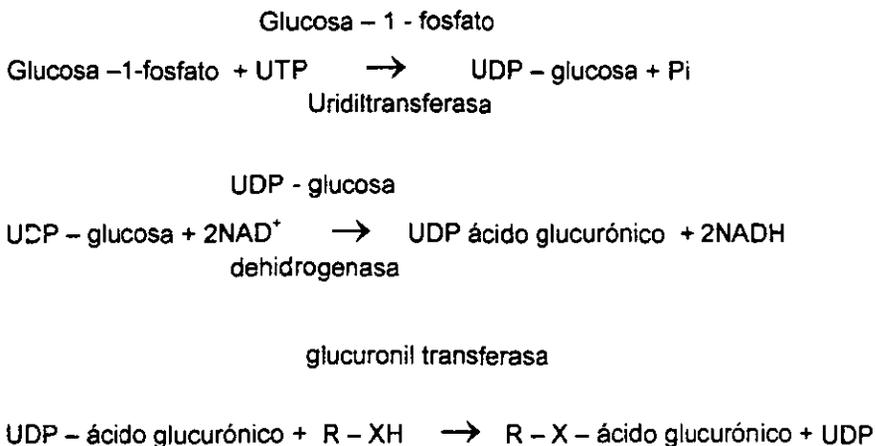
Las reacciones de conjugación comprenden:

a) Glucuronidación.

La Glucuronidación, que requiere de suministro de carbohidrato en forma de glucosa, es una de las reacciones de conjugación comunes en los mamíferos. Es catalizada por UDP-glucuroniltransferasas e involucra la reacción de un grupo funcional adecuado de un fármaco o un metabolito con el ácido UDP-glucurónico, dando lugar a un metabolito lipofóbico, ionizado al pH fisiológico, y por tanto rápidamente excretado. La glucuroniltransferasa, al igual que el citocromo P450, es una enzima inducible asociada al retículo endoplásmico.

La síntesis total de glucurónido puede resumirse como se muestra en la figura 3:

Figura 3. Síntesis de glucurónido



donde X = O-, S-, -NH.

La tabla 1 muestra diversos compuestos que sufren glucuronidación.

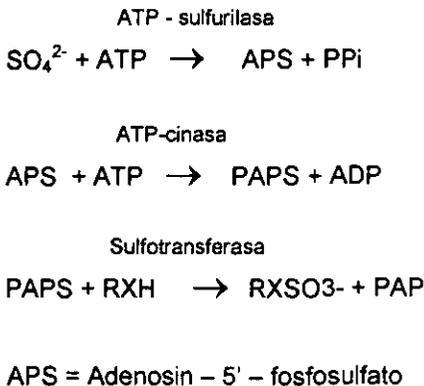
Tabla 1 Compuestos que sufren glucuronidación.

COMPUESTO	GLUCURONIDO	FARMACO
Grupos hidroxilo Aromáticos y alifáticos (R-OH)	R-OC ₆ H ₉ O ₆	Morfina, Paracetamol, Cloramfenicol, Oxazepam
Acidocarboxílicos Aromáticos y alifáticos (R-COOH)	R-COO C ₆ H ₉ O ₆	Acido salicílico, Indometacina
Aminas aromáticas (R-NH₂)	RNH C ₆ H ₉ O ₆	Dapsona, Sulfanilamida
Sulfonamidas (R-SO₂-NH₂)	RSO ₂ NH C ₆ H ₉ O ₆	Sulfadimetoxina
Carbamatos (R-CO-NH₂)	RCONH C ₆ H ₉ O ₆	Meprobamato
Ditiocarbamatos (RCSSH)	RCOS C ₆ H ₉ O ₆	Acido dietilditiocarbámico (un metabolito del disulfiram)

b) Sulfoconjugación

La formación de sulfoconjugados es también una reacción de conjugación importante de la fase 2. De igual modo que para la glucuronidación, la sulfonación de un fármaco o de un metabolito requiere de la producción de una forma activa de sulfato. La síntesis total puede resumirse como lo indica la figura 4.

Figura 4. Formación de sulfoconjugados.



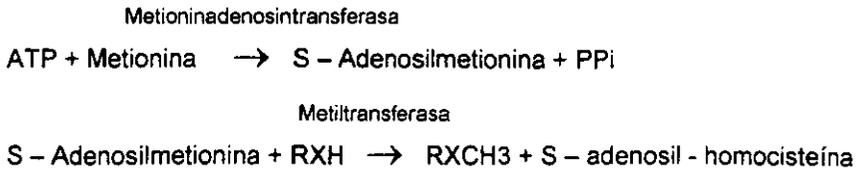
Las sulfotransferasas responsables de la sulfonación de fármacos, metabolitos y moléculas endógenas como los esteroides se encuentran en el citosol, aunque algunas están asociadas con el retículo endoplásmico.

La rata es un modelo de mamífero adecuado para el estudio de los intrincados procesos que controlan la expresión genética de las sulfotransferasas, el cual ha sido útil para determinar, por ejemplo, la forma en que actúan la sulfotransferasa α -hidroesteroidea y la arilsulfotransferasa IV, que son representativas de dos rutas de gran importancia en la biotransformación de fármacos (29).

c) Metilación.

La metionina activada es la molécula donadora para la metilación de sustratos que poseen grupos hidroxilo, sulfhidrilo y amino. Debido a que el grupo lipofílico es donado al fármaco o al metabolito, la solubilidad en agua del metabolito no cambia en gran medida. La figura 5 describe las reacciones de metilación.

Figura 5. Reacciones de metilación.

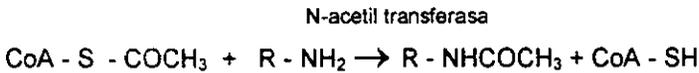


X = O,S, -NH

d) Acetilación

La acetilación (ver figura 6), que puede presentar polimosfirmo genético, es en general una ruta menor de biotransformación de fármacos, pero es una vía de biotransformación principal para aminas aromáticas primarias e hidrazinas, en la que la acetil coenzima A es la molécula donadora de acetilo de "alta energía":

Figura 6. Acetilación

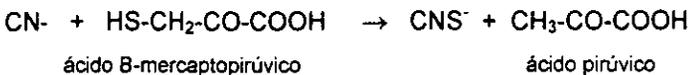
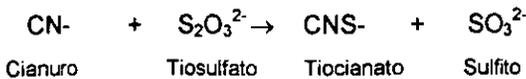


El metabolito acetilo es el principal metabolito para procainamida, isoniazida y las sulfonamidas.

Reacciones de transulfuración (Detoxificación de CN^-):

Hay dos reacciones importantes en la detoxificación del CN^- (fig. 7). La primera es catalizada por una sulfotransferasa mitocondrial (rodanasa; transulfuralasa) que utiliza tiosulfato como la molécula donadora. La segunda reacción utiliza al ácido B-mercaptopirúvico como el donador de azufre y es catalizada por una sulfotransferasa citosólica (28).

Figura 7. Reacciones de transulfuración.



Conjugación con aminoácidos y péptidos que contienen azufre (-S)

La acetiltransferasa tiene una función en las etapas finales de la síntesis de ácido mercaptúrico. Esta ruta metabólica, la cual involucra el tripéptido azufrado, glutamilmcisteinilglicina, glutation (GSH) no requiere que ni el agente conjugante (GSH) ni el metabolito del fármaco estén activados, a diferencia de otras reacciones de conjugación. El interés sobre la química de esta reacción ha ido en aumento, ya que ha quedado plenamente demostrado que la conjugación con glutation es una de las vías por medio de

las cuales el organismo elimina metabolitos reactivos potencialmente tóxicos.

El glutatión puede formar conjugados con hidrocarburos aromáticos halogenados y epóxidos. Los epóxidos de fármacos específicos han sido relacionados con reacciones tóxicas que dan por resultado necrosis hepática.

4.2 Inducción e inhibición de la Biotransformación de fármacos.

En términos generales, las enzimas microsómicas que participan en la inducción y la inhibición son aquéllas que median la desalquilación, la hidroxilación aromática, la oxidación de cadenas laterales, la desaminación, la sulfoxidación, la reducción ligada al azo y la glucuronidación (1).

El aumento en la cantidad de las enzimas que biotransforman fármacos suele ser producto de la síntesis aumentada de la proteína microsómica y raras veces participa la menor catabolia de la proteína enzimática. En el hígado, la inducción enzimática se acompaña de aumento del peso de dicha víscera, aumento en la producción del citocromo P450 y cambios en la membrana lisa del retículo endoplásmico por inhibidores de la síntesis de ARN, como la actinomicina D, que impiden la inducción enzimática.

Compuestos químicos de diversa índole, tales como los hidrocarburos policíclicos aromáticos (34) (35), están identificados plenamente como inductores enzimáticos, mientras que compuestos como la etionina, ciclohexamida, puromicina, actinomicina, butionina y galactosamina se caracterizan como inhibidores enzimáticos (34) (36) (38).

Por otra parte, muchos fármacos o metabolitos de fármacos inhiben las enzimas microsómicas ya sea por inhibición competitiva o por inducción de daño funcional (toxicidad directa o agotamiento de las reservas de glucógeno) del órgano en cuestión (1).

La administración crónica de algunos fármacos estimula la biotransformación tanto

de ellos mismos como de otros cuyo proceso de biotransformación sea similar. Fármacos hipnóticos, sedantes, anticonvulsivantes e hipoglucemiantes, entre muchos otros, son algunos de los tipos de fármacos que inducen la biotransformación.

Estudios en animales han mostrado que no sólo los fármacos, sino también compuestos químicos del ambiente, incluyendo insecticidas hidrocarbonados clorados y aditivos alimenticios incrementan la actividad de las enzimas que participan en la biotransformación de fármacos. Así mismo el alcohol y el cigarro han mostrado poseer también esta propiedad (22) (34).

Agentes químicos diversos en el lugar de trabajo pueden estimular la biotransformación de fármacos en humanos. La gente que está expuesta a grandes cantidades de DDT, bifenilos policlorados o combinaciones de DDT y lindanos en fábricas de químicos tienen una velocidad de biotransformación de fármacos aumentada. De igual forma, los anestesiólogos, que están expuestos a grandes cantidades de anestésicos volátiles y los despachadores de gasolina que están expuestos a grandes cantidades de derivados del petróleo tienen también aumentada la velocidad de biotransformación de fármacos (34).

En contraste, la biotransformación de fármacos puede ser inhibida por una variedad de agentes y circunstancias. La inanición, en animales, ha mostrado producir prolongación de los efectos farmacológicos de los barbituratos. El SKF 525 A y sus análogos son un grupo de compuestos que inhiben al citocromo P450 y a la glucuroniltransferasa.

Los estudios en animales, particularmente en ratas, han mostrado también la influencia de algunos fármacos en la regulación de la expresión genética de las sulfotransferasas. Un ejemplo de ello es el estudio realizado en el Instituto de Toxicología Química de Detroit, el cual demuestra que los glucocorticoides, así como otros fármacos caracterizados como inductores del CYP3A1, regulan diferencialmente la expresión genética de la sulfotransferasa hidroxisteroidea -a y la arilsulfotransferasa IV como resultado de mecanismos celulares y moleculares que actúan directamente en el hepatocito (29).

Cualquier compuesto que compite por el sitio activo de una enzima involucrada en la biotransformación de un fármaco en particular, puede producir una respuesta no deseada, especialmente si el margen terapéutico del fármaco en cuestión es estrecho. Como ejemplo, el 10% de los pacientes que reciben administración conjunta de isoniazida y fenitoína desarrollan toxicidad como resultado de la inhibición de la biotransformación de la fenitoína por la isoniazida (22).

La tabla 2 muestra los resultados del estudio del efecto de clordiazepóxido, griseofulvina, rifampicina y fenitoína sobre la actividad de las enzimas amino hidroxilasa, aminopirina N-desmetilasa y p-nitroanisol o-desmetilasa.

Tabla 2. Efecto de Clordiazepóxido, Griseofulvina, Rifampicina y Fenitoína en la actividad de 3 enzimas del proceso de biotransformación (32).

GRUPO	Anilina hidroxilasa (nmol/min/mg proteína)	Aminopirina N-desmetilasa (nmol/min/mg proteína)	P-Nitroanisol o-desmetilasa (nmol/min/mg proteína)
Control	2.3 ± 0.1	4.4 ± 0.3	3.2 ± 0.1
Clordiazepóxido	3.3 ± 0.2*	5.1 ± 0.1*	4.7 ± 0.3
Griseofulvina	3.8 ± 0.2*	5.3 ± 0.3*	4.4 ± 0.2
Rifampicina	4.0 ± 0.1*	6.0 ± 0.2*	4.6 ± 0.4
Fenitoína	3.6 ± 0.3*	5.7 ± 0.2*	5.2 ± 0.2

* Significativamente diferente del control: P < 0.001.

4.2.1 Alteración de la biotransformación por Alcohol, Cigarro, Pesticidas y alimentos.

4.2.1.1 Alcohol

La biotransformación de fármacos puede verse afectada tanto por la ingesta ocasional como crónica de alcohol. La ingesta esporádica puede inhibir el sistema de

oxidasa de función mixta ocasionando acumulación de los fármacos utilizando esta vía para la biotransformación. La ingesta crónica de etanol puede disminuir en gran medida la capacidad del hígado para biotransformar fármacos (23).

El grado de Biotransformación del alcohol en alcohólicos que han estado bebiendo recientemente puede duplicar el de los sujetos con abstinencia. Esta estimulación de la biotransformación es no específica y afecta sólo a ciertos fármacos. Por ejemplo, el nivel sérico de la fenitoína decae más rápidamente en alcohólicos que en pacientes no alcohólicos. (4)

La tabla 3 muestra varias interacciones fármaco-alcohol que ocurren en la fase de biotransformación (23):

Tabla 3. Interacciones fármaco-alcohol durante la biotransformación.

FARMACO	MECANISMO	RESULTADO POTENCIAL
Disulfiram	Inhibición de la biotransformación del alcohol.	Náusea, vómito, hipotensión.
Barbituratos / Sedantes (fenobarbital, secobarbital)	Inhibición de la biotransformación	Depresión del Sistema Nervioso Central aumentada
Anticoagulantes (Warfarina)	Biotransformación disminuida Biotransformación aumentada	La ingesta ocasional incrementa el efecto de la Warfarina.
Hipoglucemiantes orales e insulina	Biotransformación aumentada en ingesta crónica.	Disminución del efecto hipoglucémico.
Anticonvulsivantes (fenitoína)	Biotransformación disminuida en ingesta ocasional. Biotransformación aumentada en ingesta crónica.	Efecto anticonvulsivante aumentado. Efecto anticonvulsivante disminuido.

4.2.1.2 Tabaco

El cigarro está asociado con el aumento de la biotransformación, ya que contiene los agentes inductores enzimáticos como el 3-metil ciorantreno y 3,4 benzo (a) pireno (22).

Se ha reportado que una inyección de 3-4 benzopireno, un componente común del tabaco, puede inducir la síntesis de un sistema enzimático del hígado que es capaz de hidroxilar este producto a productos no carcinógenos (4).

Diferentes estudios han revelado que diversos hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en el cigarro son potentes inductores de la actividad enzimática de la hidroxilasa en placentas de rata. Tales inductores incluyen Benzopireno, Dibenz (a,h) antraceno, Benz(a) antraceno, 3,4 benzofluoreno y fluoranteno (34). Al estudiar el efecto del cigarro sobre la biotransformación oxidativa de varios fármacos y carcinógenos en placentas obtenidas después de un parto normal, se encontró que las placentas de pacientes fumadoras contenían niveles considerablemente más altos de hidroxilasa, N-desmetilasa y zoxazolamina hidroxilasa en comparación con las placentas de pacientes no fumadoras, sobresaliendo el caso del benzopireno, donde se encontró una relación de 60 :1 (34).

La figura 8 muestra los resultados de un estudio realizado con el fin de determinar el efecto del cigarro sobre la biotransformación de fenacetina a su metabolito principal, N-acetil p-aminofenol, el cual se lleva a cabo mediante la participación de un sistema enzimático policíclico hidrocarbonado, donde se demuestra una disminución en los niveles plasmáticos del fármaco en el caso de pacientes fumadores.

Paralelamente, se estudió la influencia de la pre-administración de benzopireno en ratas sobre los niveles plasmáticos de zoxazolamina, observandose una marcada disminución de los mismos respecto a los individuos sin administración previa de benzopireno (ver figura 9).

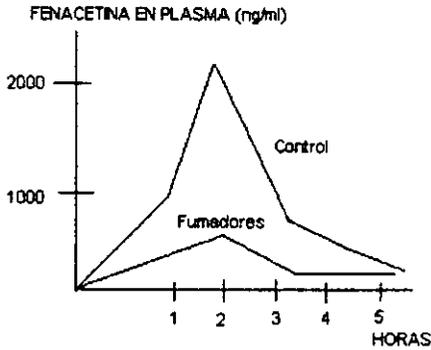


Figura 8 Niveles plasmáticos de Fenacetina en individuos fumadores y no fumadores (34).

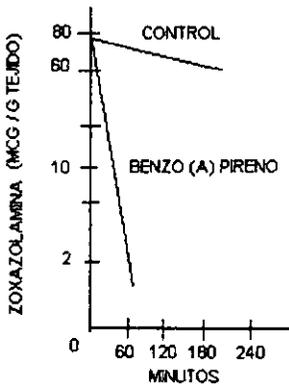


Figura 9. Efecto del benzopireno en la concentración de zoxazolamina (34).

4.2.1.3 Pesticidas y componentes tóxicos ambientales.

Un factor ambiental de importancia creciente es el efecto de los pesticidas hidrocarbonados clorados sobre la biotransformación de fármacos. Todos ellos pueden ser absorbidos a través de la piel así como por vías respiratorias y orales. Su fuerte poder de inducción enzimática está ampliamente confirmado en estudios en animales (4).

Aunque los insecticidas organoclorados fueron ampliamente utilizados en la agricultura en el período de los años 40 a los 60s con buenos resultados, su persistencia en el ambiente y largo tiempo de vida media en el organismo (4) han ocasionado gran disminución de su empleo. Sin embargo, su costo relativamente bajo y la ausencia de sustitutos eficaces para algunos usos, favorecen el que no se vea próxima la suspensión de su uso (21).

De igual forma que otras sustancias lipofílicas, los insecticidas hidrocarbonados clorados pueden ser biotransformados por el sistema microsomal del Citocromo P450 a derivados hidroxilados, posiblemente con dehidroclorinación, como en el caso del Lindano, o por conversión a epóxidos estables como en el caso de la formación de Dieldrin a partir de Endrin. Otras rutas de biotransformación involucran conjugación con Glutacion para formar mercapturatos, que son excretados en la orina, o la producción de glucurónidos, como es el caso del alcohol formado por reducción de Clordecona.

Entre los estudios realizados se encuentra la evidencia de que la biotransformación de fenilbutazona en perros se incrementó hasta cuatro meses después de una dosis unitaria de Clordano (4).

Otros xenobióticos y fármacos afectan indudablemente la biotransformación de este tipo de insecticidas. Recientemente se ha avanzado en el entendimiento de los sistemas de biotransformación de fármacos (isoenzimas del citocromo P450 y glutacion transferasas).

El piperonil butóxido, un inhibidor del citocromo P450, bloquea la acción protectora de los insecticidas clorados sobre el 6-cloro-3-xilil metilcarbamato. Los insecticidas hidrocarbonados clorados parecen tener afinidad por un sitio hidrofóbico de la colinesterasa, aunque no inhiben el sitio activo de la enzima (21).

En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Tubingen, en Alemania, se examinó la actividad inductora de 16 hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs)

frecuentemente presentes en muestras ambientales. Los resultados permitieron clasificar al benzo(a) pireno, dibenzo (a,h) antraceno y al benzo(b) fluoranteno como potentes inductores de la enzima 7-etoxiresorufin o-dietilasa (EROD), al benzo(k) fluoranteno como inductor débil y al acenaftileno como inactivo (35). Otro estudio similar llevado a cabo en el Instituto de Investigación Veterinaria de la Facultad de Ciencias de la República Checa (37), confirmó la actividad inductora de estos hidrocarburos, aunque los resultados condujeron a una distinta clasificación de ellos respecto a su potencia, particularmente en el caso del benzo(a)pireno, que presentó características como inductor moderado.

4.2.1.4 Alimentos

Para el caso de muchos fármacos no se conoce la forma en que la ingesta de alimento afecta el perfil farmacocinético. Para muchos otros se sabe que el alimento puede disminuir la absorción por cambio en el pH gastrointestinal, vaciamiento gástrico o motilidad intestinal. La absorción de Rifampicina e Isoniazida se prolonga con la ingesta de alimentos y su biodisponibilidad disminuye si se ingieren con el estómago vacío. El uso de Tetraciclina con leche u otro alimento que contenga calcio – magnesio o alguno que contenga hierro disminuye la absorción por formación de complejos poco solubles. Por otra parte, puede demostrarse que la biodisponibilidad de algunos compuestos lipofílicos se incrementa cuando se consumen con alimentos. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la Griseofulvina aumenta con alimentos ricos en grasas.

Se conoce mucho más acerca del efecto de los alimentos sobre la biotransformación de fármacos en animales en comparación con la información en humanos. Los inductores enzimáticos presentes en algunos alimentos aumentan la biotransformación de fármacos. Se ha demostrado que en el caso del Propanolol la ingesta de alimento disminuye el efecto del primer paso. Si el alimento contiene grandes cantidades de vitamina K, una comida puede disminuir la actividad de los anticoagulantes de tipo cumarínico (3).

La malnutrición clínica es un estado en el cual un paciente puede estar recibiendo administración de fármacos cuya biotransformación puede verse afectada por tal estado.

Existen sólo unos pocos ejemplos de la forma en la cual el estado nutricional afecta la biotransformación de fármacos en humanos. Sin embargo, existen múltiples ejemplos de los efectos de la deficiencia de proteínas y carbohidratos en la biotransformación de fármacos en animales. Se ha encontrado que animales con dieta baja en proteínas experimentan una reducción en el citocromo hepático P450, y por tanto en su capacidad para oxidar fármacos.

La sulfoconjugación se reduce cuando las ratas se someten a una dieta con deficiencia de proteínas, mientras que la capacidad de glucuronidación se incrementa (22).

Se ha observado algunas veces una disminución en la capacidad para conjugar fármacos en individuos pobremente nutridos, lo que resulta lógico, puesto que muchos de los precursores que participan en las reacciones de conjugación provienen de nutrientes de la dieta.

Por otra parte, se ha observado también que un consumo elevado de carbohidratos en animales disminuye el contenido de Citocromo P450 microsomal. Se sabe además que los carbohidratos inhiben la síntesis de cierto número de enzimas en el hígado. El así llamado "efecto glucosa" se ha probado para la gama-amino-levulinato sintetasa, la enzima limitante del ritmo en la biosíntesis de hem en el hígado. Ya que una mayor porción de hem recién formado en el hígado es usado para la síntesis de citocromo P450, es posible que el efecto glucosa en la gama-aminolevulinato sintetasa y el efecto de los carbohidratos para reducir el contenido del citocromo P450 en el hígado estén de alguna manera estrechamente relacionados (26).

Se sabe también que algunos componentes de la dieta, como ciertos quesos, tienen un contenido relativamente alto de la amina presora tiramina. Esta es biotransformada por

la monoaminoxidasa y normalmente estas enzimas presentes en la pared intestinal y el hígado protegen contra las acciones presoras de las aminas de los alimentos. Sin embargo, si estas enzimas fueran inhibidas por un inhibidor de la monoaminoxidasa, podrían acumularse grandes cantidades de tiramina no biotransformada que podrían ocasionar el desarrollo de una reacción hipertensiva grave (2) .

La influencia de los cambios en el contenido de proteínas y carbohidratos de la dieta en la biotransformación de fármacos fueron también evaluados en un estudio efectuado a individuos en los que se determinó la vida media y aclaramiento de antipirina y teofilina bajo distintas condiciones respecto al contenido de estos dos componentes de la dieta. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 4.

La carne asada, un alimento que contiene cantidades relativamente elevadas de hidrocarburos policíclicos aromáticos, es consumida por una gran cantidad de individuos.

Debido a la posible influencia de este alimento en la biotransformación de compuestos químicos exógenos, se estudió el efecto del consumo de carne asada en la biotransformación de químicos en ratas y en humanos.

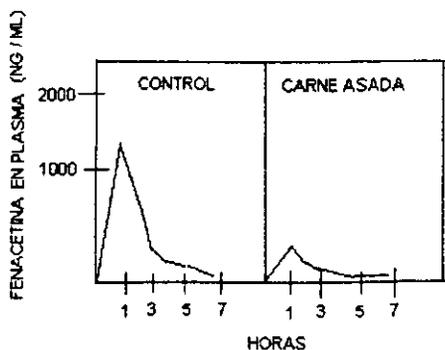
La biotransformación in vivo de la fenacetina en humanos y la biotransformación de benzopireno por el hígado y placenta fueron estimulados proporcionando a las ratas una dieta con carne asada. Estudios adicionales en humanos revelaron que el consumo de carne asada durante 4 días disminuyeron marcadamente las concentraciones de la fenacetina administrada subsecuentemente. Los resultados indican que el consumo de carne asada incrementa en gran medida la biotransformación de fenacetina, como se ilustra en la figura 10.

Tabla 4. Efecto del contenido de proteínas y carbohidratos de la dieta en la biotransformación de fármacos en humanos (34).

P : Proteínas C : carbohidratos F: lípidos

DIETA	Antipirina		Teofilina	
	Vida media (h)	Aclaramiento (ml/min)	Vida media (h)	Aclaramiento (ml/min)
Habitual	16.2 ± 1.6	37 ± 1	8.1 ± 10	49 ± 4
44% P, 35% C, 21% F	9.6 ± 0.4	58 ± 4	5.2 ± 04	76 ± 5
10% P, 70% C, 20%	15.6 ± 1.7	39 ± 4	7.6 ± 07	52 ± 4

Figura 10 Influencia del consumo de carne asada en la biotransformación de Fenacetina (34).



4.2.2 Modificación de la biotransformación por interacciones fármaco-fármaco.

La intensidad y duración del efecto farmacológico de muchos fármacos depende de la rapidez de su biotransformación. Como ya se mencionó, a través de las enzimas microsómicas los fármacos o sus metabolitos pueden acelerar (inducción enzimática) o aminorar (inhibición enzimática) la rapidez de la biotransformación de ellos mismos o de

otros fármacos. No existe relación química sencilla entre los inductores y los inhibidores, y entre los fármacos que resultan afectados en cualquiera de estas dos categorías. Aún más, algunos fármacos pueden tener un efecto bifásico.

Se necesitan de una a tres semanas para que la inducción y la inhibición enzimáticas retornen a lo normal, después de interrumpir la exposición al agente alterante, aunque existen algunas excepciones (1).

Se conocen cientos de fármacos que producen inducción enzimática en los animales de laboratorio, pero son muchos menos los estudios en humanos. La tabla 5 muestra las propiedades generales de los principales grupos de fármacos que interactúan en la fase de biotransformación.

4.2.2.1 Estudios sobre Interacciones fármaco-fármaco en la fase de biotransformación

Entre los estudios recientes sobre Interacciones Farmacológicas específicas, las cuales ocurren en la fase de Biotransformación, podemos citar los siguientes:

Interacción Triazolam – Ketoconazol

El Ketoconazol es un poderoso inhibidor de la actividad del citocromo hepático P450 -3 A4. La administración conjunta de Ketoconazol con otros fármacos biotransformados por este citocromo (tales como terfenadina, midazolam y ciclosporina) resulta en una reducción sustancial del aclaramiento y en la elevación de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos. Los resultados a la fecha indican una marcada interacción farmacocinética entre el triazolam y el ketoconazol. La vida media del triazolam se prolonga, mientras que el aclaramiento se reduce. Esta interacción debe ser tomada en cuenta si se considera un tratamiento concomitante con estos dos medicamentos (10). Ver figura 11.

Tabla 5. Propiedades que favorecen la interacción de fármacos típicamente inductores y/o inhibidores enzimáticos (26).

FARMACO	PROPIEDADES QUE FAVORECEN LA INTERACCIÓN
ALCOHOL	<ul style="list-style-type: none"> • El alcoholismo crónico produce inducción enzimática • La intoxicación aguda alcohólica tiende a inhibir el metabolismo Una disfunción hepática grave producida por el alcohol puede inhibir la capacidad para metabolizar los medicamentos. • El alcohol puede inducir una reacción semejante a la del disulfiram en presencia de determinados medicamentos. • Depresión aditiva del sistema nervioso central con otros depresores de éste.
ANTICOAGULANTES ORALES	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibles a inducción enzimática. • Susceptibles a inhibición de su metabolismo. • Fuertemente unidos a proteínas plasmáticas. • Alteración de la respuesta anticoagulante por medicamentos que afectan la síntesis o el catabolismo de los factores de la coagulación.
BARBITURICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción de las enzimas hepáticas microsómicas que metabolizan los medicamentos. • Depresión aditiva del sistema nervioso central con otros depresores de este sistema.
BLOQUEADORES BETA ADRENERGICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Los beta bloqueadores que experimentan extenso metabolismo de primer paso pueden ser afectados por medicamentos capaces de alterar este proceso
CARBAMACEPINA	<ul style="list-style-type: none"> • Induce a las enzimas hepáticas microsómicas que metabolizan a los medicamentos. • Susceptible inhibición de su metabolismo.

Tabla 5 (Cont.)

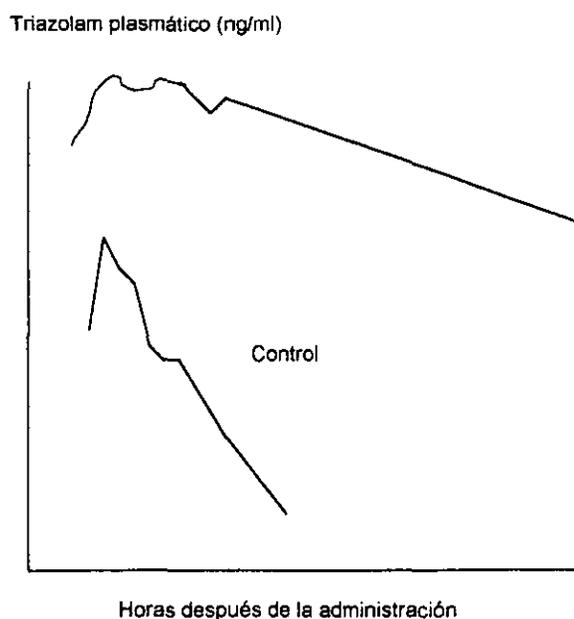
CIMETIDINA	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe las enzimas de los microsomas hepáticos que metabolizan medicamentos. • Puede reducir la circulación sanguínea hepática, disminuyendo por lo tanto el metabolismo de primer paso de los medicamentos intensamente extraíbles.
CLORAMFENICOL	Inhibe las enzimas hepáticas que metabolizan medicamentos
DISULFIRAM	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe a las enzimas de los microsomas hepáticos que metabolizan medicamentos. • Inhibe a la aldehidodeshidrogenasa
ESTROGENOS	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibles a inducción enzimática. • La circulación enterohepática del estrógeno puede ser interrumpida por la alteración de la flora intestinal (por ejemplo, a causa de antibióticos).
MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	<ul style="list-style-type: none"> • La fenilbutazona puede inhibir el metabolismo medicamentoso de los microsomas hepáticos (además, al parecer actúa como enzima inductora en algunos casos).
PROBENECID	<ul style="list-style-type: none"> • Interfiere con la excreción renal de medicamentos que experimentan secreción tubular activa, particularmente los ácidos débiles. • Inhibe la conjugación glucurónida de otros medicamentos.
QUINIDINA	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptible a la inducción enzimática • Su excreción renal es susceptible a los cambios en el pH urinario.
TEOFILINA	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptible a la inhibición de su metabolismo hepático. • Susceptible a un incremento en su metabolismo hepático.

Interacción Warfarina-fenobarbital

Al producir inducción enzimática el fenobarbital puede aumentar la velocidad del metabolismo de la warfarina. El resultado de esta interacción es una respuesta disminuida al anticoagulante dado que se le metaboliza y se le excreta con mayor rapidez, lo que

posiblemente aumente el riesgo de formación de trombos en caso de que no se reconozca la interacción .

Figura 11 Interacción Triazolam-Ketoconazol.



Concentraciones plasmáticas de triazolam después de administrar 0.125 mg de triazolam en condiciones controladas (B) y después de dosis de 200 mg de Ketoconazol administradas 60 min y 17 h antes (condición A).

Para compensar esta pérdida de efecto la dosis de warfarina debería aumentarse hasta obtener la actividad deseada. Si la dosis de warfarina ha sido aumentada para compensar la pérdida de actividad, tendrá que ser reducida cuando se suspenda el fenobarbital. De otro modo, la dosis mayor reajustada que era necesaria cuando se administraba simultáneamente el fenobarbital podría ser excesiva cuando se le suspendiera y posiblemente generaría una hemorragia (2).

Interacción Sertralina – Rifampicina.

Se reporta el caso de un hombre de 34 años de edad, el cual estuvo tomando Sertralina por un problema de ansiedad generalizado y experimentó diversas reacciones después de comenzar un tratamiento con Rifampicina por una infección en piel.

La Rifampicina es un conocido inductor de las enzimas CYP450, lo que sugiere que el metabolismo de la Sertralina puede ser incrementado significativamente por inductores de CYP3A4, resultando en un probable fracaso terapéutico (11).

Interacciones en el tratamiento con Amprenavir.

Las interacciones farmacológicas son una importante consideración para los inhibidores de la proteasa de HIV, debido a que múltiples medicamentos son prescritos a los pacientes, incluyendo combinaciones de inhibidores de proteasa. Se ha documentado que la adición de Ritonavir aumenta la biodisponibilidad de Saquinavir, Indinavir y Nelfinavir. Debido a que el Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4 y otras isoenzimas del CYP450, una explicación de la exposición aumentada de los inhibidores de proteasa del HIV co-administrados con Ritonavir es la inhibición de la biotransformación con CYP450. Reportes recientes han demostrado coincidencia en la especificidad respecto a los sustratos del CYP4503A y p-glicoproteína. Es posible que el Ritonavir incremente la absorción de otros inhibidores de proteasa del HIV, entre otros mecanismos, por biotransformación mediante CYP450 (8).

Interacción Acetaminofén- Warfarina.

Algunos investigadores reportan que la respuesta hipotrombinémica a la Warfarina puede incrementarse cuando se toma acetaminofén en una dosis de más de 2g/día durante más de una semana.

Información reciente sugiere que la interacción Warfarina-Acetaminofén puede ser clínicamente significativa incluso a dosis bajas (18).

Interacciones con fármacos antiepilépticos.

La carbamacepina (Tegretol) , el fenobarbital y la fenitoína (Dilantin) son prescritos comunmente para el tratamiento de la epilepsia y otros desórdenes. Estos fármacos son eliminados a través de biotransformación hepática. Así, sus efectos pueden potencializarse por fármacos que inhiben el metabolismo hepático del citocromo P450, tales como antibióticos macrólidos, cimetidina (Tagamet) y Fluconazol (Diflucan) (18).

Interacciones con Cimetidina.

La Cimetidina, antagonista del receptor H₂, disminuye el aclaramiento de otros fármacos que son eliminados ampliamente por biotransformación hepática. Esto se debe principalmente a la unión con el sistema de oxidasa de función mixta microsomal citocromo P450, inhibiendo la biotransformación de otros fármacos.

Numerosos reportes a la fecha han asociado a la Cimetidina en una amplia gama de interacciones con otros fármacos, incluyendo benzodiazepinas, carbamacepina, metadona, fenitoína y teofilina (4).

Interacción Claritromicina – Itraconazol

El itraconazol presenta la propiedad de incrementar significativamente las concentraciones séricas de Claritromicina. Se plantea una posible interacción bidireccional entre los fármacos, probablemente a través de sus efectos en la actividad del CYP3A4 (12).

Interacción Troglitazona – Atorvastatin

La Troglitazona es una isoenzima CYP3A4 inductora que disminuye las concentraciones plasmáticas de fármacos biotransformados por CYP3A4. El Atorvastatin,

un conocido sustrato de CYP3A4, es frecuentemente utilizado en combinación con troglitazona en pacientes diabéticos con dislipidemia (15).

Interacción Simvastatin – Inhibidores de CYP3A4.

Aunque el Simvastatin, fármaco que es bastante eficaz en la reducción del colesterol lipoproteínico de baja densidad así como elección recomendable para disminuir el riesgo de eventos coronarios, tiene como característica el no ocasionar miopatía, a diferencia de otros inhibidores de la hidroximetilglutarato Coenzima A, se ha comprobado que el riesgo de miopatía aumenta con el uso concomitante de este fármaco con inhibidores de CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina y, de forma más significativa, la ciclosporina (31)

Interacción Griseofulvina - Triacilglicerol sérico.

Diversos estudios en pacientes y modelos experimentales han mostrado que la inducción enzimática se acompaña usualmente de un aumento en los niveles de triacilglicerol sérico. Sin embargo, el mecanismo por el cual se lleva a cabo esta correlación no ha sido del todo definido. Con el objetivo de esclarecerlo, se llevó a cabo la inducción en ratas de las enzimas anilina hidroxilasa, aminopirina N-desmetilasa y p-nitroanisol O-desmetilasa utilizando clordiazepóxido, griseofulvina, rifampicina y fenitoina como inductores enzimáticos.

En todos los casos se confirmaron las propiedades inductoras de estos fármacos, así como su relación con un aumento en la actividad de la enzima microsomal fosfatidato fosfohidrolasa, la cual está involucrada en la biosíntesis de triglicéridos (32).

Interacción Butionina- Doxorbicina, Vincristina.

La L-S R- butionin sulfoximina (BSO) es un potente inhibidor específico de la enzima γ -glutamylcisteinsintetasa, que representa la etapa limitante en la biosíntesis del Glutathion

(GSH). La depleción de GSH intracelular por esta sustancia (BSO) aumenta significativamente la citotoxicidad de muchos agentes tóxicos, muchos de ellos agentes alquilantes.

En un estudio realizado en la Universidad de Wisconsin se comprobó que el pretratamiento con butioninsulfoximina y la depleción subsecuente de de GSH produjo potenciación significativa de la citotoxicidad de la doxorubicina y vincristina (36).

Interacción Galactosamina – Endotoxinas bacterianas.

La Galactosamina es un aminoglucósido que inhibe específicamente la síntesis proteica hepática a través de un mecanismo que implica la depleción de UTP (uridín trifosfato). La Galactosamina sensibiliza a los animales experimentales contra los efectos letales de las endotoxinas, lo que indica que la actividad hepática juega un papel importante en la sensibilidad del huésped al estímulo inflamatorio.

En un estudio realizado en Brasil con objeto de determinar si la galactosamina altera la respuesta febril y la tolerancia pirogénica después de la administración de dos inyecciones de endotoxinas se concluyó que es particularmente en la tolerancia pirogénica donde la galactosamina ejerce una influencia determinante, debido probablemente a la modificación de la síntesis hepática de proteínas que se unen a la endotoxina (38).

4.2.2.2 Interacciones en la Biotransformación de Importancia Clínica

Es difícil valorar la importancia clínica de las interacciones farmacológicas individuales. A decir verdad, se reconoce sólo una fracción de los casos más impresionantes ya que con la mayor parte de los agentes terapéuticos no hay un punto final del efecto farmacológico que pueda medirse fácilmente, hay una gran variación entre los niveles sanguíneos y la respuesta terapéutica ulterior a los regímenes de dosificación estándar. Además, suele ser muy difícil predecir la respuesta del paciente a la polifarmacia,

ya que los fármacos pueden actuar en más de un sitio, o por más de un mecanismo.

Como factor adicional, las variaciones en los mecanismos de interacción farmacológica entre una especie y otra hacen que la información obtenida en animales para predecir la respuesta en humanos sea poco fidedigna. Por ejemplo, el clofibrato intensifica la actividad cumarínica en el perro al inhibir su biotransformación, mientras que en el hombre, aumenta la actividad cumarínica al desplazar al anticoagulante de sus sitios de unión en las proteínas plasmáticas (1).

Para una mejor visualización de la importancia clínica de las interacciones farmacológicas podemos clasificarlas de la siguiente manera:

- 1) Interacciones farmacológicas con tiempo de acción rápido (dentro de 24 horas).
- 2) Interacciones farmacológicas cuya severidad es considerada amenazante para la vida del paciente, o capaz de causar daño permanente o deterioro del status del paciente.
- 3) Interacciones farmacológicas documentadas con soporte de literatura biomédica.
- 4) Interacciones farmacológicas con elevada probabilidad de ocurrencia en la práctica clínica.

Las interacciones farmacológicas que ocurren en la fase de biotransformación, cuya soporte documental e importancia clínica son relevantes, pueden resumirse como lo indica la tabla 6.

Tabla 6. Interacciones de importancia clínica que ocurren en la fase de Biotransformación.

INDUCTOR ENZIMATICO	REDUCCION DE ACTIVIDAD POR AUMENTO DEL METABOLISMO
Alcohol	Barbituratos, Clorpropamida, Fenitoina, Tolbutamida, Warfarina
Barbituratos	Cloramfenicol, Corticoesteroides, Ciclosporina, Digitoxina, Dipirona, Doxiciclina, Griseofulvina, Metronidazol, anticonceptivos orales, Fenilbutazona, Fenitoina, Testosterona, antidepresivos tricíclicos, Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos.
Captopril	Ciclosporina
Carbamacepina	Ciclosporina, Doxiciclina, Estrógenos, Warfarina.
Glutetimida	Dipirona, Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos.
Griseofulvina	Bromocriptina, anticonceptivos orales, Warfarina
Isoniazida	Ciclosporina
Nafcilina	Warfarina
Fenilbutazona	Amidopirina, corticoesteroides.
Fenitoina	Costicoesteroides, Ciclosporina, Dicopiramida, Doxiciclina, Metadona, Mexiletina, anticonceptivos orales, Teofilina.
Rifampicina	Cloramfenicol, Ciclosporina, Estrógenos, Prednisolona, Verapamil, Warfarina, Quinidina.
Valproato de sodio	Ciclosporina
Teofilina	Fenitoina

Tabla 6 (Cont.)

INHIBIDOR ENZIMATICO	ACTIVIDAD AUMENTADA POR METABOLISMO DISMINUIDO
Aciclovir	Ciclosporina
Alopurinol	Purinas 6- sustituidas (azatioprina, mercaptopurina)
Amiodarona	Aprindina, Warfarina
Azapropazona	Tolbutamida
Vacuna bcg	Teofilina
Cloramfenicol	Dicumarol, paracetamol, fenitoina, tolbutamida
Cimetidina	Alcohol, benzodiazepinas, ciclosporina, metadona, nortriptilina, Fenitoina, propranolol, teofilina, triazolam, warfarina.
Corticoesteroides	Ciclosporina, nortriptilina.
Ciclosporina	Prednisolona
Danazol	Ciclosporina
Dextropropoxifeno (propoxifeno)	Alprazolam
Dicumarol	Clorpropamida, Fenitoina, tolbutamida
Diltiazem	Carbamacepina, ciclosporina
Difenidramina	Temazepam
Disulfiram	Fenitoina, Warfarina
Doxiciclina	Ciclosporina
Enoxacin	Teofilina
Eritromicina	Carbamacepina, Ciclosporina, Warfarina

Tabla 6 (Cont.)

INHIBIDOR ENZIMATICO	ACTIVIDAD AUMENTADA POR METABOLISMO DISMINUIDO
Guanfacina	Ciclosporina
Imipenem	Ciclosporina
Vacuna de influenza	Teofilina
Ketoconazol	Ciclosporina
Metilttestosterona	Ciclosporina
Metronidazol	Warfarina
Inhibidores de monoaminooxidasa	Insulina
Nicardipina	Ciclosporina
Anticonceptivos orales	Ciclosporina
Fenotiazinas	Antidepresivos tricíclicos
Feniramidol	Dicumarol, Tolbutamida
Prednisolona	Ciclofosfamida
Salicilamida	Fármacos sulfatados la pared intestinal (ej.: actividad de isoprenalina aumentada)
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	Tolbutamida
Sulfafenazol	Tolbutamida
Sulfinpirazona	Tolbutamida
Verapamil	Carbamacepina
Warfarina	Ciclosporina

V ANALISIS

V ANALISIS

El proceso de Biotransformación de los medicamentos es, sin lugar a dudas, una etapa crítica en la farmacocinética, cuya importancia se evidencia al conocer los efectos que se observan cuando ocurren modificaciones en ella.

La gran cantidad de reportes y estudios que se han llevado a cabo para estudiar interacciones farmacológicas particulares, así como los que tienen por objetivo el determinar los factores que las favorecen en general, permiten ubicar este aspecto de los medicamentos dentro de los puntos primordiales que se deben conocer cuando se les estudia o se les utiliza en la práctica clínica.

Como se expuso en secciones anteriores, el interés sobre la interacciones farmacológicas que ocurren en la fase de biotransformación ha ido en aumento, y esto es debido a que se ha podido probar contundentemente, en muchos casos, la relación directa que existe entre su probabilidad de ocurrencia y la probabilidad de fracaso o éxito en la terapia medicamentosa.

Aunque falta aún mucho por investigar y dilucidar, las interacciones farmacológicas en la biotransformación han dejado de ser ya un tema mencionado sólo en pequeños grupos de investigadores. Los términos como "inductor" o "inhibidor" enzimático se utilizan con mayor regularidad entre la población científica en general, aun entre los estudiantes que no han concluido sus estudios de licenciatura, así como entre los miembros de los equipos de salud, donde el tema va adquiriendo cada vez más importancia.

Sin embargo, a pesar de lo anterior, se debe tomar conciencia de que la ocurrencia de interacciones farmacológicas en la biotransformación no es del todo fácil de predecir debido a que, contrariamente a lo que sucede en muchos estudios reportados, no siempre es posible predecir la totalidad o la mayoría de los factores involucrados y, por si fuera poco, no se debe dejar de lado el hecho de que los factores genéticos y la respuesta individual pueden llegar a ser determinantes.

El monitoreo del avance de la terapia medicamentosa en cualquier tipo de paciente mediante el uso de protocolos pre-diseñados, así como la observación constante del paciente y su participación, son instrumentos indispensables que ayudarán a favorecer el manejo de posibles interacciones de este tipo.

No es posible diseñar un protocolo aplicable para todos los casos, pero, de acuerdo con lo que se ha revisado, si es posible subrayar los factores principales a considerar con objeto de favorecer la predicción de interacciones farmacológicas en biotransformación. Estos son:

El tipo de fármacos involucrados en la terapia.

Resulta práctico e indispensable en primera instancia clasificar a los fármacos utilizados en casos particulares claramente de acuerdo a su acción terapéutica. Esto, por sí solo, podría ya significar una intervención directa en los procesos enzimáticos. Hay que recordar que numerosos grupos de fármacos están plenamente identificados como inductores o inhibidores del proceso de biotransformación. Para poderlos ubicar más rápidamente o descartarlos de estos grupos ya conocidos, se hace necesario el tener conocimiento de ellos previamente, o el contar con esta información concreta a la mano.

Las reacciones adversas y efectos secundarios que los fármacos producen.

La información para prescribir que publican los laboratorios en los Diccionarios de Especialidades, en algunos instructivos y en el material de promoción médica es también de utilidad, ya que, siendo un requisito de registro de los productos, indica propiedades que definitivamente no deben ser ignoradas acerca del mismo. Se debe poner especial atención en su interpretación y remitirse a otras fuentes de información – científica – donde se puedan corroborar estos datos y/o conocer otros que no estén influenciados por los intereses de la mercadotecnia.

La información científica disponible.

Dependiendo de los recursos de que se disponga, siempre será de gran ayuda el contar con una base de datos actualizada que permita consultar rápidamente las interacciones farmacológicas reportadas para un medicamento específico. Cuando esto no sea posible, el trabajar en contacto con un centro de información de medicamentos autorizado será también de mucha ayuda.

El tiempo requerido para realizar una consulta a un centro de información de medicamentos, por funcional que éste sea, supera la mayoría de las veces a aquel del que se dispone en los centros hospitalarios y en las unidades de atención médica, además de que la consulta frecuente con ellos no está incluida aún como práctica común en las Instituciones de Salud en nuestro país, lo cual supondría algunas modificaciones a los esquemas tradicionales de trabajo en ellas. Sin embargo, son amplios los beneficios que los centros de información de medicamentos pueden reportar a cualquier institución, ya que se trata de fuentes de consulta dinámicos, actualizados y sobre todo, confiables.

Lo que resulta más viable en caso de no contar con bases de datos o políticas que permitan consultar frecuentemente los centros de información de medicamentos, es el programar con una periodicidad establecida la conformación de un archivo propio de información debidamente sustentada enfocada a aquellos medicamentos de uso común en la institución o área en cuestión, la cual debe actualizarse cada determinado período de tiempo (previamente acordado) .

Entrenamiento y formación de los miembros del equipo de salud.

Este es un factor sin el cual cualquiera de los otros sería inútil.

La plena conciencia por parte de los miembros del equipo de salud sobre la importancia de conocimiento de los factores que intervienen para favorecer las interacciones farmacológicas en la biotransformación es fundamental para la correcta aplicación e interpretación de los diversos recursos e información de que se disponga.

Tal conciencia sobre la importancia de este tema sería difícil de lograr si no se cumplen dos condiciones: una adecuada formación académica y la adquisición continua de nuevos conocimientos al respecto. En muchos centros de trabajo, relacionados o no con la salud, no se da la importancia que requiere a la capacitación del personal, sin tomar en cuenta que esta capacitación puede contribuir mucho a que paulatinamente el trabajo sea más eficiente.

Tipo de institución, consultorio o unidad de atención médica.

Sería ideal el poder tener a la mano, ya sea por aprendizaje previo o por fuentes de información directas y actualizadas, información sobre las posibles interacciones de cualquier medicamento que se encuentre en el mercado, mas esto es prácticamente imposible, por lo que es recomendable delimitar y conocer perfectamente los alcances del consultorio (o clínica, etc) en cuanto al tipo de padecimientos que en forma mayoritaria se atienden y, derivado de ello, el tipo de medicamentos que en mayor cantidad se consumen y/o recetan, disponibilidad de los mismos en la zona, recursos, y, de suma importancia: las características generales de la población de la zona, es decir, nivel socioeconómico, nivel educativo, tipo de alimentación, actividad (es) laboral (es) predominante (s) y algunas otras que sean sobresalientes. Estos datos deben analizarse para determinar, por una parte, sobre qué medicamentos o combinaciones de ellos se requiere información predominantemente y, por otra, cuáles son las principales características de la población que pudieran tener relación con la respuesta que presente el paciente a los tratamientos más utilizados, todo ello sin olvidar, por supuesto, que cada paciente debe ser atendido como un individuo y que cada organismo es diferente.

Si los pacientes pediátricos, por ejemplo, son el tipo predominante de pacientes en un lugar determinado, habrá que tomar en cuenta el grupo principal de medicamentos que se prescriben, pero también factores como el menor desarrollo de los sistemas enzimáticos en los niños.

Tipo de pacientes

Como se mencionaba, este factor está muy relacionado con el anterior.

Durante el desarrollo de este trabajo se hizo mención de aquéllos factores inherentes al paciente que son importantes en la predicción de las interacciones farmacológicas en la fase de biotransformación. A este respecto existe todo un universo de consideraciones: las patologías propias de los pacientes geriátricos, los hábitos alimenticios y el alcoholismo, por mencionar algunos, además de la edad y el sexo.

Hay que considerar también que durante el embarazo ocurren cambios que podrían favorecer la aparición de interacciones medicamentosas.

De igual forma, los estados depresivos o de mucha tensión pueden relacionarse con la respuesta que el individuo presente ante determinada combinación de medicamentos.

El nivel cultural del paciente y su perfil psicológico podrían significar una señal sobre su confiabilidad respecto al cumplimiento del tratamiento, puesto que es de suponerse que si se trata de una persona que con facilidad comprende la forma en que este le beneficia y por otra parte, no existen factores de peso que distraigan su atención sobre ello, lo llevará a cabo adecuadamente. Sin embargo, muchos pacientes con estas características no cumplen los tratamientos por motivos diversos, entre los que se encuentran causas relacionadas con el equipo de salud que lo atiende.

En el diseño de protocolos de monitoreo de las terapias que con mayor frecuencia se aplican en un lugar determinado se debe incluir el mayor número posible de las características del paciente que se consideren relevantes para el tratamiento específico.

Otros factores

En una sociedad como la actual, en la que los intereses de la comunidad científica y los objetivos de los programas de salud se ven a menudo obstaculizados y superados por intereses comerciales y de poder, no se debe perder de vista que dichos intereses persiguen que aspectos tan importantes como las interacciones farmacológicas en la fase de biotransformación que puedan ocurrir en la práctica clínica, se vean minimizados en importancia ante el médico, el farmacéutico y el paciente, privándoles cada vez más de su facultad de elegir libremente.

Por otra parte, la automedicación y el uso indiscriminado de medicamentos de venta libre está ocasionando que diversas situaciones predisponentes a una determinada respuesta ante los tratamientos medicamentosos se alejen del control de los miembros del equipo de salud.

PAPEL DEL FARMACEUTICO

Los farmacéuticos tienen que aceptar que no es fácil saber exactamente cuándo es recomendable advertir al médico inmediatamente o simplemente monitorear una situación potencialmente problemática para obtener un mejor conocimiento y determinar la significancia del problema. Una falla de parte del farmacéutico para reaccionar de manera oportuna y profesional puede incrementar el riesgo de efectos adversos para los pacientes. Por otra parte, la reacción exagerada de los farmacéuticos respecto a interacciones farmacológicas menores o insignificantes puede conducir a la pérdida de credibilidad del resto del equipo de salud. En algunos casos, puede ser inmediata la intervención del médico, mas cuando no es así, el farmacéutico puede convertirse en una molestia más que en un apoyo para el equipo de salud. A este respecto, se puede citar la carta enviada por el Dr. J. David Spence al Medical Sciences Bulletin en la que expresa su opinión acerca del papel que debe desempeñar el farmacéutico respecto a las

interacciones medicamentosas, exponiendo su preocupación debido a que, según comenta, una buena parte de sus pacientes habían dejado de tomar los medicamentos prescritos porque el farmacéutico les advirtió que no deben tomarse juntos. En este caso se confronta el riesgo de sufrir un evento coronario, que es del 40% contra el riesgo de un evento adverso debido a la posible interacción, que es del 1% (7).

El farmacéutico forma parte de un equipo de salud, por ello no puede actuar basado sólo en sus propios argumentos, pero sí tiene funciones que sólo le corresponden a él como son el analizar la posible ocurrencia de interacciones medicamentosas. Su responsabilidad consiste en mantenerse constantemente informado sobre las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos, analizar el mayor número posible de factores involucrados en una terapia en particular y alertar al médico, así como sugerir al paciente las precauciones pertinentes, pensando siempre en su mayor beneficio.

Finalmente, debe ser claro que las interacciones farmacológicas que ocurren en la fase de biotransformación pueden llegar a ser un factor determinante para la evolución de una terapia medicamentosa, su eficacia, y muchas veces, su éxito o fracaso.

De igual forma, las interacciones medicamentosas en biotransformación podrían en algunos casos representar un peligro potencial para el paciente debido a su misma naturaleza o bien a la relación que mantienen entre sí los factores ya mencionados que favorecen su aparición.

El farmacéutico no debe olvidar que el conocimiento cada vez más amplio de este tipo de interacciones le permitirá desenvolverse con mayor profesionalismo en su importante papel para la salud de la población.

VI CONCLUSIONES

VI CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la revisión bibliográfica de los aspectos relacionados con la biotransformación de fármacos, la cual permite favorecer la predicción de interacciones farmacológicas durante esta etapa farmacocinética en la terapia con polifarmacia.

De igual forma fue posible definir aquéllos factores que favorecen la presencia de interacciones farmacológicas durante la fase de biotransformación, así como la importancia que tiene la relación entre ellos.

El presente trabajo permitió también establecer la importancia de la participación del farmacéutico hospitalario en la prevención, control y manejo de este tipo de interacciones, como un profesionalista con funciones específicas en el equipo de salud.

Por último, fue posible subrayar la necesidad de que el personal relacionado con la evolución de las terapias medicamentosas tenga plena conciencia de los principales factores a considerar cuando se investiga la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas en la fase de biotransformación, para lo cual se requiere de un entrenamiento constante así como de un gran sentido de responsabilidad que permita tomar las decisiones correctas en cada caso clínico. Estas acciones podrían abarcar desde sólo un monitoreo hasta la decisión de cambiar los medicamentos prescritos, tomada por el médico a sugerencia del ó los miembros del equipo de salud.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

VII BIBLIOGRAFIA

VII BIBLIOGRAFIA

- 1) Bevan, J. *Fundamentos de Farmacología*. 2ª. Edición. Editorial Harla, México, 1982. pág. 39 -42.
- 2) Hussar, D. *Remington Farmacia*. Tomo I y II 19ª. Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1998. Capítulo 105. Pág. 2786.
- 3) Mutschler, E. Derendorf H . *Drug Actions*. Editorial Medpharm, 1995. Capítulo 6. Drug Interactions. pág. 80.
- 4) Griffin J. *Manual of Adverse Drug Interactions*. Fourth Edition. Edit. Wright. Pág. 31-38.
- 5) Czachor, J. *Antibiotic Troubleshooting in Primary Care*. Hospital Practice. pág 2.
- 6) Soriano, T. Juarranz M. Calvo, MJ. *Valoración de interacciones medicamentosas en ancianos de alto riesgo incluidos en atención domiciliaria*. Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana, pág. 9-12.
- 7) Spence, J. David, M. *Physician vs. Pharmacist: Who Should Advise Patients About Drug Interactions?* Letter to Medical Sciences Bulletin, published by Pharmaceutical Information Associates, Ltd. Submitted 16 December. Medical Sciences Bulletin. 1995 Pág 1-3.
- 8) Polli, J., Studenberg, S. *Role of P-Glycoprotein on the CNS Disposition of Amprenavir (141W94), an HIV Protease Inhibitor*. Pharmaceutical Research, Vol. 16, No. 8, 1999, pág. 1206.
- 9) Briesacher, B. *Drug Use and Prescribing Problems in the Community- Dwelling Elderly: A Study of Three State Medicated Programs*. Clinical Therapeutics. Vol. 21, No.12, 1999, pág.2157 y 2158.
- 10) Greenblatt, D. Shader, R. *Interacción de Triazolam y Ketoconazol*. The Lancet. Vol. 345, Enero 21, 1995, pág 191.
- 11) Consulta en Internet. Reactions. March 11, 2000: 792 9. Sertraline interaction .
- 12) Consulta en Internet. Reactions. March 11, February 26, 2000: 790 6. Clarithromicin interaction.

- 13) Tanaka, E. Review Article. *Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function test in liver disease*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1998) 23, 161- 170.
- 14) Tanaka E., Hisawa, S. Review Article. *Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1999) 24, 7-16.
- 15) DiTusa, L. *Potential interaction between troglitazone and atorvastatin*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2000) 25, 279-282.
- 16) Tanaka, E. Review Article. *Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1999) 24, 87 – 92.
- 17) Tanaka, E., Terada, M. Review Article. *Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2000) 25, 165 – 175.
- 18) Paul, W. *Clinically Significant Drug Interactions*. American Family Vol.61 Pág. 1745.
- 19) Brown, C. *Overview of Drug Interactions*. USPharmacist. Pág 8 -10.
- 20) Dreisbach, R. *Manual de Toxicología Clínica*. 5ª. Edición. Editorial El Manual Moderno, México, D.F., 1984, pág 267 - 269.
- 21) Hayes, W, Laws, E. *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 2. Edit. Academic Press Inc, USA, 1991. Pág 731 - 733.
- 22) Lawson, D., Richards, R. Michael E. *Clinical Pharmacy and Hospital Drug Management*. Edit. Chapman and Hall. Londres, 1982, pág 99-120
- 23) Ryan, A., Wegner, A. *Drug-Alcohol Interactions in Elderly Patients*. USPharmacist. pág 1-5.
- 24) Cahill , R., Hoffman, R. Goldfrank, L. *The Effects of Nutrition on Plasma Cholinesterase Activity and Cocaine Toxicity in Mice*. Clinical Toxicology, 36 (7), 667 – 672 (1998).
- 25) Jones, A. *Mechanism of Action and Value of N-Acetylcysteine in the Treatment of Early and Late Acetaminophen Poisoning: A Critical Review*. Clinical Toxicology, 36 (4), 277 – 285 (1998).

- 26) Katzung, B. *Farmacología Básica y Clínica*. Edit. El Manual Moderno, S.A de C.V. México, D.F., 1986, pág 784 - 789.
- 27) Camacho, J. E. *Revisión bibliográfica de las Interacciones entre nutrientes y fármacos*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México, 1991, pág 47 -65, 131-142.
- 28) Smith, C. Reynard, A. *Farmacología*. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1993. Pág 58 -74.
- 29) Runge, M. *Regulation of sulfotransferase gene expression by glucocorticoid hormones and xenobiotics in primary rat hepatocyte culture*. *Chemico-Biological Interactions* 109 (1998) 315- 327.
- 30) Soucek, P., Gut I. *Cytochromes P-450 in rats: structures, functions, properties and relevant human forms*. *Xenobiotica*, 1992, Vol. 22, No.1, 83-103.
- 31) Gruer, P., Vega, J *Concomitant Use of Cytochrome P450 3 A 4 inhibitors and Simvastatin*. *The American Journal of Cardiology*, Vol. 84, No. 7, 1999, pág. 811-815.
- 32) Farombi, E., Akinloye, O. *Hepatic Drug Metabolizing Enzyme Induction and Serum Triacylglycerol Elevation in Rats Treated With Chlordiazepoxide, Griseofulvin, Rifampicin and Phenytoin*. *Clinica Chimica Acta*, 289 (1999), 1-10.
- 33) Wrighton, S., Stevens J. *The Human Hepatic Cytochromes P450 involved in Drug Metabolism*. *Critical Reviews in Toxicology*, 22 (1) 1-21 (1992).
- 34) Coney, Allan . *Induction of Microsomal Enzymes by Foreign Chemicals and Carcinogenesis by Policyclic Aromatic Hydrocarbons: G.H.A. Clowes Memorial Lectures*. *Cancer Research* 42, December 1982. 4875 - 4917.
- 35) Till, M., Riebinger, D. *Potency. Of various polycyclic aromatic hydrocarbons as inducers of CYP1A1 in rat hepatocyte cultures*. *Chemico-Biological Interactions* 117 (1999) 135 - 150.
- 36) Bailey, H. L- *S-R-buthionine sulfoximine: historical development and clinical issues*. *Chemico - Biological Interactions* 111 - 112 (1998) 239 - 254.
- 37) Machala, M. *Induction effects of polychlorinated biphenyls, polycyclic aromatic hydrocarbons and other widespread aromatic environmental pollutants on microsomal monooxygenase activities in chick embryo liver*. *Arch Toxicol* (1996) 70: 362-367.