

# Los medicamentos y sus interacciones

DRA. MA. GABRIELA PÉREZ GUILLÉ,\* DRA. GUADALUPE A. CAMACHO VIEYRA,\*  
QFB ADRIÁN DE JESÚS GUILLÉ PÉREZ,\* DRA. CINTHYA LARIOS MEJÍA,\* D EN C ISMAEL LARES-ASSEFF\*\*,\*\*

## RESUMEN

El advenimiento de nuevos fármacos con gran potencia y eficacia y el uso de múltiples medicamentos en la clínica ha causado reacciones adversas por interacción de medicamentos. Interacción implica un efecto mutuo, que ocurre cuando la farmacocinética de un medicamento es alterada por otro; la administración simultánea de medicamentos puede disminuir la eficacia terapéutica o incrementar la toxicidad de uno o más de los medicamentos administrados. Se desconoce la frecuencia de las interacciones y su diagnóstico es difícil. Hay una amplia clasificación de las mismas y existen varias razones para que se produzcan. Los médicos, paramédicos y personal de salud en general cuentan con las unidades de farmacología clínica para apoyarlos en lo que respecta a medicamentos incluyendo las interacciones entre fármacos.

**Palabras clave:** Interacción, reacciones adversas, fármaco, farmacocinética, farmacodinamia.

## ABSTRACT

The creation of new potent efficient drugs and the use of several medicine has often resulted in adverse reactions caused by their interaction. Interactions may occur when the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of some drugs are altered by other drugs. The co-administration of different drugs could reduce their therapeutic effect or increase the toxicity of one or many of them. The incidence of these interactions is unknown and their diagnosis is difficult. Fortunately many hospitals have pharmacological units where physicians may be advised on the use of the less interactive drugs.

**Key words:** Interaction, adverse reaction, drugs, pharmacokinetic, pharmacodynamic.

Los recientes avances en la química orgánica medicinal y farmacológica han propiciado el uso excesivo de nuevos fármacos. Estos agentes químicos tienen gran potencia y eficacia para tratar todo tipo de manifestaciones patológicas. Sin embargo, estos mismos agentes terapéuticos también han creado alarmantes problemas clínicos causados por interacciones de los fármacos.<sup>1</sup>

La palabra interacción implica un efecto mutuo; ocurre cuando la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y la farmacodinamia (efecto biológico y terapéutico) de un medicamento se alteran por otro.<sup>2</sup>

La interacción de medicamentos ocurre cuando los efectos de un fármaco son modificados por el anterior o administrado concomitantemente con otro fármaco u otros fármacos. Esto ocurre sobre todo cuando la respuesta biológica para la administración simultánea de dos o más fármacos es marcadamente diferente por la suma de los efectos de cada compuesto<sup>3</sup>. El grado de interacción depende de las concentraciones de las drogas interactuantes y por lo tanto de la dosis y el tiempo de exposición.

Cuando se administran varios fármacos simultáneamente, pueden influirse entre sí favorable o desfavorablemente, de manera que su interacción tiene gran importancia clínica cuando el margen de seguridad de uno o más de ellos es pequeño. La interacción puede manifestarse como aumento o disminución del efecto de los fármacos.<sup>4</sup> Las interacciones medicamentosas, además de causar variabilidad en la respuesta a los fármacos, también son causa adicional de variabilidad en la población de pacientes que reciben los medicamentos que interactúan. Por lo tanto, las posibilidades de interacciones medicamentosas clínicamente significativas, deben de ser cuidadosamente documentadas.

\* Unidad de Farmacología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.  
Correspondencia: Dra. Pérez Guillé Ma. Gabriela. Unidad de Farmacología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán No.1. Planta Baja. Torre de Investigación Dr. Joaquín Cravioto. Colonia Insurgentes Cuicuilco. México, D.F. C.P. 04530. Tel. 56065026 Extensiones: 459 ó 426 Fax.56-06-94-55 correo electrónico: rodpaaj@yahoo.com

Recibido: noviembre de 1999. Aceptado: marzo, 2000.

## FRECUENCIA

En nuestro medio se desconocen la frecuencia y la prevalencia de las interacciones de medicamentos; el potencial para que ocurran es prácticamente ilimitado. La polifarmacia es una práctica médica común que incrementa la probabilidad de interacciones entre medicamentos. Un paciente hospitalizado recibe simultáneamente en promedio cinco o más medicamentos<sup>5,6</sup>, los pacientes ambulatorios también reciben prescripciones con varios medicamentos al mismo tiempo.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las interacciones de medicamentos es difícil debido a que el reconocimiento de una reacción adversa de este tipo es impedida por muchos factores; por ejemplo, la aparición de nuevos síntomas durante el tratamiento probablemente son atribuidos a una enfermedad determinada, a la reacción para un solo medicamento o a una respuesta idiosincrásica por el paciente. No obstante las dificultades en reconocer las consecuencias de las interacciones medicamentosas, la conciencia clínica de estas interacciones se ha incrementado.

## CLASIFICACIÓN

Las interacciones de los medicamentos es la siguiente:<sup>3</sup>

- I. Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas).
- II. Interacciones farmacocinéticas.
- III. Interacciones farmacodinámicas y terapéuticas.
- IV. Interferencias con las pruebas de laboratorio.
- V. Interacciones entre nutrientes y medicamentos.

### I. Interacciones fuera del organismo

Se dividen en: *A) Interacciones con químicos que rodean al organismo.* El aire, el agua, la tierra y los alimentos son contaminados con productos químicos, que pueden ser inhalados o ingeridos y fisiológicamente activados; poseen la capacidad de interactuar con drogas. Ejemplo de esto son los estudios de Park y cols.<sup>8</sup> quienes resaltan la importancia que tienen diversas sustancias químicas en el ambiente, tales como los pesticidas organoclorados y los alimentos asados al carbón que también pueden estimular el metabolismo.

*B) Interacciones con químicos endógenos corporales.*<sup>9</sup>

Pueden ser hormonas endocrinas, enzimas y neurohormonas. Ejemplo de esto son los estudios de Alvarez,<sup>10</sup> quien demostró la inducción que tienen muchos compuestos químicos, esteroides endógenos, hormonas y contaminantes ambientales sobre los sistemas de hidroxilación de enzimas microsomales.

### II. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas de los medicamentos son como sigue:

**a) En la vía de absorción.** Las interacciones farmacológicas que afectan la absorción suelen producirse en el tubo gastrointestinal, ya que la administración oral es la más común. El efecto de un fármaco sobre la absorción de otro ocurre ante todo por modificación de la cantidad del fármaco disponible para su absorción.<sup>4</sup> Prescott y cols.<sup>11</sup> delinearon la gran cantidad de mecanismos potenciales de interacciones de los fármacos durante la absorción, que pueden deberse a efectos del pH sobre la ionización y disolución de las drogas; a cambios en la motilidad intestinal; a modificaciones en la tasa de vaciamiento gástrico; a complejos del ión par y formación de quelatos; a interferencias con el transporte activo; a rompimiento de lípidos de las micelas; a cambios en el flujo de sangre esplácnico; a efectos tóxicos sobre la mucosa gastrointestinal; a cambios en el volumen, composición y viscosidad de las secreciones; a efectos sobre la mucosa y metabolismo bacteriano de las drogas. Un ejemplo es la metoclopramida, que incrementa la motilidad gastrointestinal y así puede reducir el tiempo Lag de algunos medicamentos antes de su absorción. El fármaco se absorbe mal y el tiempo total de absorción disponible decrece; por lo tanto la biodisponibilidad puede decrecer<sup>12</sup>. Otro ejemplo son los *antibióticos* que pueden afectar la flora intestinal y reducir la recirculación enterohepática especialmente de drogas conjugadas<sup>12</sup>. Los antiácidos que contienen calcio o magnesio, pueden interferir con la absorción de la tetraciclina, que forma un quelato con los metales; los antiácidos que contienen aluminio interfieren con la absorción de fosfatos<sup>4,9,12,13</sup>.

**b) En los sitios de transporte y vías de almacenamiento.** Ciertos fármacos compiten entre sí por los puntos de fijación localizados en las proteínas plasmáticas o de otro tipo. Un medicamento que se fije sólidamente desplazará a otro cuya fijación sea más débil; así funcionan ciertos sinergismos farmacológicos.<sup>4,9</sup> La disminución de la unión en el plasma causa un aumento del volumen de distribución aparente que a su

vez incrementa la vida media terminal. Si la unión de una droga a las proteínas disminuye de 99 a 98% este cambio lleva a la duplicación de la concentración de la droga de 1 a 2%. Desde el momento en que la droga libre interactúa con receptores, podría producir gran incremento terapéutico, efectos tóxicos o ambos fenómenos<sup>3,12</sup>. Debido a que un fármaco fijado a macromoléculas no receptoras no puede trasladarse a su punto de acción ni causar su efecto farmacológico, los puntos de fijación son puntos de "pérdida"; dichos puntos de fijación secundarios representan asimismo una reserva de medicamentos disponibles que causan efecto farmacológico. Las interacciones más importantes de los fármacos debidas al desplazamiento de las proteínas plasmáticas, ocurren con los anticoagulantes cumarínicos. Aunque en general se espera que el aumento de concentración del fármaco libre sea pasajero, en muchos casos el que desplaza, también inhibe el metabolismo del fármaco. Ejemplo: la *fenilbutazona* desplaza a la *warfarina* de sus lugares de unión e inhibe su metabolismo, lo que puede causar hemorragias.<sup>14</sup>

**c) En los procesos de biotransformación.** El metabolismo de drogas involucra un gran número de sistemas enzimáticos. La actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas en los microsomas hepáticos, así como la estructura y cantidad de retículo endoplásmico y el tamaño del hígado, son influidos por muchas causas: drogas, hormonas, edad, sexo, temperatura, estado nutricional, estado patológico y psicológico del paciente.<sup>3</sup> Tanaka E,<sup>15</sup> ha estudiado las interacciones en los procesos de biotransformación relacionados con el citocromo P<sub>450</sub> (cit P<sub>450</sub>) y ha encontrado que existen dos tipos de interacción a este nivel: Por *inducción enzimática*. Existen drogas que incrementan la cantidad de cit P<sub>450</sub> en el hígado, lo que eleva el metabolismo hepático de sustratos de P<sub>450</sub> durante la absorción, lo cual a su vez aumenta el metabolismo de primer paso, disminuye la biodisponibilidad e incrementa la depuración; lo anterior hace disminuir la vida media terminal<sup>12</sup>. Ejemplos: el *fenobarbital*, que acelera el metabolismo de la *hidrocortisona*, de los *estrógenos*, *andrógenos* la *progesterona*; muchos otros fármacos, también son inductores: la *glutetimida*, la *rifampicina* y los *insecticidas de hidrocarburos clorados*, como el *DDT*.<sup>4,9,13</sup> Por *inhibición enzimática*. Hay drogas que pueden inhibir la actividad de enzimas microsomales metabolizantes de los fármacos de diferentes maneras, por ejemplo, la competición directa por el sitio de unión del sustrato; por alteración de la conformación de la enzima y por consiguiente una alteración indirecta de la unión con el

sustrato; por desacoplamiento de la asociación entre consumo de NADPH y oxidación de la droga; impidiendo la penetración del sustrato a través de la membrana microsomal; alterando las proporciones de las diversas formas de cit P<sub>450</sub>.<sup>16</sup> Los efectos de drogas que inhiben al cit P<sub>450</sub> ocurren con sustratos del P<sub>450</sub>; a saber: un incremento en la biodisponibilidad, una disminución de la depuración y un incremento en la vida media terminal.<sup>12</sup> Por ejemplo: los inhibidores de la MAO impiden la destrucción de catecolaminasas en el organismo; la *cimetidina* y algunos *antibióticos quinolónicos* reducen a la mitad la depuración de algunos fármacos como la *warfarina* y la *teofilina*.<sup>9,13</sup> Otro tipo de interacción a nivel hepático puede ocurrir en el flujo de sangre al hígado que tiene un papel importante sobre drogas que son eliminadas de la sangre que pasa por el hígado.<sup>17</sup> El mayor potencial hemodinámico para la interacción de fármacos se observa en pacientes graves en quienes el gasto cardíaco y el flujo de sangre hepático puede cambiar en forma muy rápida. El flujo de sangre al hígado también puede aumentar o disminuir por efecto de algunas drogas, como el fenobarbital, que incrementa el flujo de sangre al hígado<sup>18</sup>; las drogas que disminuyen el gasto cardíaco como la *cimetidina* y la *indometacina*, también pueden disminuir el flujo de sangre hepático.<sup>19</sup>

**d) En la vía de eliminación.** La eliminación es el proceso en virtud del cual un fármaco pasa del medio interno al exterior; la vía más importante es la renal.<sup>4</sup> Las interacciones farmacológicas en esta vía pueden ser de dos tipos: En la *excreción renal*. La excreción tubular renal de drogas ácidas puede ser bloqueada por fármacos como el *probenecid* y la *aspirina*, lo que reduce la depuración renal, y si ésta es la mayor ruta de eliminación, podría reducirse la depuración plasmática y prolongar su vida media<sup>1,3,12</sup>. Ejemplos de esto son la inhibición de la secreción de *penicilina* por el *probenecid*; la interrupción de la secreción de *digoxina* por *quinidina*, *amiodarona*, *verapamilo*, *espironolactona* o *ciclosporina*, lo que aumenta la concentración plasmática de *digoxina*.<sup>9,13</sup> En el *pH renal*. El pH urinario influye sobre la disociación interviniendo en el proceso de reabsorción. La depuración renal de ácidos débiles y drogas básicas depende del pH en la orina. La depuración renal de drogas ácidas puede aumentar por un incremento del pH urinario con NaHCO<sub>3</sub>; por el contrario la depuración renal de drogas básicas se incrementa por reducción del pH urinario con NH<sub>4</sub>-Cl.<sup>12,14</sup> Ejemplos de medicamentos con alta depuración renal, cuando la orina es ácida son: amitriptilina, anfetami-

nas, antihistamínicos; cuando la orina esta básica: ácido acetil salicílico, fenobarbital y estreptomina.

### III. Interacciones farmacodinámicas y terapéuticas

La interacción droga-droga puede ocurrir por un mecanismo interactuante directo o indirecto y esta respuesta modificada se traduce en interacciones farmacodinámicas, a saber:

**1. Incremento en la actividad de la droga.** Existen tres tipos de interacciones:

**1a. Sumación.** Situación en la cual dos fármacos evocan la misma respuesta aparente (cualquiera que sea su mecanismo de acción) y su efecto combinado es la suma algebraica de los efectos individuales. Ejemplo: la administración concomitante de *aspirina* y *codeína*, *cloranfenicol* y *tetraciclinas*, *alcohol* y *barbitúricos*.<sup>1,9,13</sup>

**1b. Efecto aditivo.** En este caso, los dos fármacos tienen el mismo mecanismo de acción y su efecto combinado es el de sumación. La diferencia entre los dos efectos anteriores (el de sumación y el aditivo), es que en el aditivo los dos fármacos tienen el mismo mecanismo de acción.<sup>1,9,13</sup> Ejemplo: la administración concomitante de *penicilinas* y *cefalosporinas*.

**1c. Sinergismo.** En este caso, los fármacos actúan sobre sitios diferentes y uno de ellos (el sinergista) aumenta el efecto del otro al modificar su biotransformación, distribución o excreción; esto puede producir una potenciación de la intensidad del efecto o de la duración de la acción. Ejemplos: La respuesta exagerada a la *tiramina* que ocurre en pacientes deprimidos tratados con *inhibidores de la MAO*; la alteración de los inhibidores de la *MAO* sobre la biotransformación de las *anfetaminas*, que potencia sus efectos; el uso concomitante de un barbitúrico y aspirina en el tratamiento del insomnio.<sup>1,9,13,20</sup>

**2. Decremento de la actividad de la droga.** Este tipo de interacción es el **antagonismo farmacológico** que ocurre cuando dos fármacos se unen irreversiblemente al mismo receptor y el más potente inhibe el acceso del fármaco inactivo o más débil.<sup>1,9,13</sup> Ejemplo: la *difenilhidantoína*, que es un antagonista, reduce el efecto de un agonista como la *histamina*, impidiendo la combinación de la histamina con su receptor.<sup>9,13</sup> Otro ejemplo es la disminución de la actividad de la L-Dopa por el tolcapone.<sup>21</sup>

**3. Incremento en algún efecto adverso de la droga.** Normalmente, los fármacos que muestran sumación no crean problemas al ser utilizados simultáneamente, ya que mediante el conocimiento de su acción farmaco-

lógica se puede proveer con su efecto combinado un efecto deseable. Las reacciones adversas de la medicación combinada suelen presentarse con fármacos que actúan sinérgicamente o son antagonistas. Los efectos adversos se refieren a las interacciones farmacológicas que provocan manifestaciones de toxicidad y a aquellas cuya acción combinada alcanza una eficacia terapéutica inferior a la deseada.<sup>14</sup>

### IV. Interferencia con las pruebas de laboratorio

Los fármacos y las sustancias pueden alterar varias funciones corporales y las pruebas de laboratorio. Sus efectos pueden ser una simple decoloración de algunas partes del cuerpo (piel, ojos etc.), de productos corporales (orina, excremento etc.) y cambios significativos de los valores de química sanguínea, orina etc. Hansten<sup>22</sup> sugiere dos categorías generales para las drogas capaces de interferir con resultados de laboratorio: 1ª Alteraciones de los valores corporales normales debido a los efectos tóxicos o farmacológicos de la droga. 2ª Interferencia con las pruebas debido a que la droga o sus metabolitos actúan como concomitantes y alteran los valores de las pruebas. Algunos ejemplos son: la morfina que eleva los niveles de catecolaminas en sangre; la eritromicina que puede alterar la función hepática; la diyodohidroxiquinoleína que eleva la unión a proteínas del yodo (PBI) y disminuye la captación de yodo por la tiroides.<sup>1</sup>

### V. Interacciones nutrientes-medicamentos

Varios componentes de la dieta pueden tener una marcada influencia sobre los resultados del efecto terapéutico de medicamentos. Los alimentos y los condimentos tienen muchas sustancias que pueden interactuar y alterar los efectos terapéuticos normales de los medicamentos. Estas interacciones químicas pueden ser de dos grupos:

a) Por la naturaleza química de los componentes de la dieta, por ejemplo las xantinas, la cafeína (en el café), la teofilina (en el té) y la teobromina (en el cacao), la dihidroxifenilamina (DOPA) en el frijol (precursor catecoláminico); el ácido glicirizico en el orozus (aldosterona tipo esteroide); la tiamina en el queso (vasodepresor); los aceites aromáticos en varios condimentos.<sup>1</sup> Al respecto se ha estudiado la interacción de la isoniacida con los alimentos.<sup>23</sup>

b) Componentes químicos artificiales de la dieta, como los aditivos alimenticios: acidulantes, antioxidantes, colores artificiales, saborizantes y aromatizantes artificiales, preservativos, etc. y los factores de creci-

miento "Livestock" como antibióticos (oxi-tetraciclina o tetraciclina); químicos estrogénicos dietilestrol; el arsénico contenido en alimentos para aves de corral.<sup>1</sup>

### RAZONES PARA LA INTERACCIÓN DE DROGAS

El aumento alarmante de enfermedades iatrogénicas, especialmente por interacciones de drogas, son el resultado de muchas causas independientes pero interrelacionadas entre sí. Entre los factores que influyen para que se presenten están:

**1. Conocimiento profesional inadecuado.** Los medios de información, especialmente la prensa y la televisión han señalado que las drogas modernas son extremadamente peligrosas cuando se prescriben incorrectamente por el médico;<sup>24,26</sup> Neu y Howrey<sup>27</sup> concluyeron después de un estudio realizado a médicos, que es muy necesario que los médicos reciban educación continua. El estudio indicó que carecen de conocimientos sobre la interacción de drogas. En ciertas situaciones clínicas, entre el 32 y el 68% de los médicos pueden prescribir concomitantemente dos drogas que pueden afectar adversamente al paciente. Para una terapia racional, importa más la selección juiciosa de los medicamentos que asegurar los máximos resultados terapéuticos para reducir al mínimo los efectos adversos. La ignorancia de los principios básicos de la terapia de medicamentos tanto por el que prescribe como por el que distribuye (farmacéuticos y enfermeras) y los medicamentos modernos, son la razón principal para su interacción.<sup>1</sup>

**2. Características fisiológicas del paciente.** Muchos factores fisiológicos en los pacientes pueden predisponer a reacciones adversas por interacciones de los fármacos,<sup>1</sup> como talla, peso, edad, sexo, factores genéticos, situaciones patológicas temporales y taquifilaxis (tolerancia a las drogas y adicción). Ejemplo: la alteración de la farmacocinética de la ciclosporina en pacientes con insuficiencia renal crónica, con deficiencia energética protéica y están propensos a mayor riesgo de interacción de medicamentos;<sup>28</sup> las interacciones de la aspirina y los inhibidores ACE en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva;<sup>29</sup> pacientes con HIV, que por las condiciones del virus pueden incrementar el riesgo de interacciones de medicamentos que toman por su patología;<sup>30</sup> los pacientes con sepsis y desnutrición en los que se altera la farmacocinética de los múltiples medicamentos que reciben están en riesgo de sufrir interacciones.<sup>31</sup>

**3. Características de la conducta del paciente.** El número y tipo de características de la conducta de los

pacientes son incalculables.<sup>1</sup> Las más comunes, significativas y graves son: 1) Muchos pacientes, por elección personal o por necesidades médicas están bajo tratamiento con dos o más médicos en algún momento; esto puede ocasionar interacción droga-droga porque uno de los médicos ignora el régimen de medicación del otro. 2) Los pacientes frecuentemente olvidan mencionar al médico su automedicación, si se prescriben medicamentos que van a ser tomados con vitaminas especialmente vitamina B<sub>6</sub> y cationes divalentes (calcio, etc.) pueden interactuar con analgésicos (aspirina, acetaminofén), con antidiarréicos (kaopectate), con antihistamínicos (clorotrimeton), con preparaciones para la tos (codeína), con antiácidos (melox), con anticolinérgicos (contact), laxantes (fenoftaleína) y sedantes, que toma el paciente en forma sistemática. 3) Los pacientes confunden frecuentemente las instrucciones de la medicación y toman sus medicamentos incorrectamente. 4) Los pacientes mismos aumentan o disminuyen la dosis porque creen que su problema puede mejorar más rápidamente o porque creen que los medicamentos son dañinos y perjudiciales.

### DISCUSIÓN

Desde hace años ha ido aumentando el conocimiento sobre la interacción de drogas, lo cual es un problema profundo y muy complejo. Con el advenimiento de numerosas drogas, más o menos potentes y la proliferación de terapias farmacológicas, el problema se agrava cada vez. Las interacciones de drogas son de consecuencias potencialmente peligrosas cuando se usa una terapia múltiple; se pueden resumir en: 1) incremento de la toxicidad de la droga, 2) disminución de la actividad terapéutica, 3) incremento de la actividad terapéutica y 4) aumento de costos por paciente.<sup>32</sup>

La forma práctica de identificar las interacciones clínicamente importantes es considerando los siguientes puntos: **Primero:** Identificar los sitios de interacción de las drogas, y las drogas que interactúan en estos sitios. **Algunas interacciones aún no descritas pueden ser previstas y se puede alterar la terapia, para prevenir el fracaso terapéutico o la toxicidad de drogas.** **Segundo:** Las concentraciones plasmáticas de drogas con bajos índices terapéuticos o curvas de dosis/respuesta alteradas, deberían ser vigiladas sistemáticamente. **Tercero:** El médico debe estar familiarizado con las drogas de uso frecuente y debe buscar información específica sobre ellas. **Cuarto:** Comprender no sólo la fisiopatología de la enfermedad, sino la farmacología

de las drogas; esto capacitará al clínico para evaluar la eficacia o la toxicidad y reconocer las interacciones que ocurren. **Quinto:** Prescribir el menor número posible de medicamentos. **Sexto:** El clínico debe recordar que la variabilidad interindividual en la respuesta farmacocinética y farmacodinámica a las drogas puede ser grande y puede haber una variabilidad en las consecuencias farmacológicas de las interacciones.

Es evidente la importancia de tomar conciencia como médicos, futuros médicos, enfermeras y trabajadores para la salud, de la responsabilidad que conlleva nuestra comprensión y manejo adecuado de la farmacología clínica.<sup>33</sup> Debemos apoyarnos en las Unidades de Farmacología Clínica de los hospitales donde el farmacólogo clínico tiene la oportunidad de informarse en beneficio del paciente, acerca de las acciones de las drogas, las reacciones adversas e interacciones, la comunicación de esta información a otros miembros del tema de la salud y la vigilancia del efecto terapéutico de drogas con estrecho margen de seguridad.<sup>34</sup>

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albanese JA, Bond T. *Drug Interactions Basic Principles and Clinical Problems*. USA: Ed. Mc Graw-Hill Book Co, 1978; 37-60.
- Crooks J, Stevenson I, Shepherd A, Moir D. The clinical significance of importance of drug interactions. In: *Drug Interactions*. Baltimore, USA: University Park Press edited by DG. Graham-Smith, 1977; 3-13.
- Cadwallader DE. *Biopharmaceutics and Drug Interactions*. 1<sup>st</sup> Basle, Switzerland: Ed. Roche, 1973; 91-107.
- Melmon K, Gilman A. (Apéndice III). Interacciones de las drogas. En: Goodman A, y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 6<sup>a</sup> edición. Argentina: Editorial Panamericana, 1980; 1688-91.
- Hurwitz N., Wade O. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969; 1:531-6.
- May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug Interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 22:322-8.
- Petrie JC, Durno D, Howie JGR. Drug interaction in general practice. In: *Clinical Effects of Interactions between Drugs*. *Experta Médica Amsterdam*: edited by LE Cluff and JC Petrie, 1975; 237.
- Park BK, Breckenridge AM. Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition. *Clin Pharmacokinet* 1981; 1-24.
- Velasco L, Serrano T. *Farmacología Velazquez*. 16<sup>a</sup> edición. España: Mc Graw-Hill, 1993; 1166-73.
- Alvarez AP. Interactions between environmental chemicals and drug biotransformation in man. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3:462-77.
- Prescott LF, Nimmo WS, Heading RC. Drug absorption interactions. In: *Drug interactions*. Baltimore: edited by DC. Grahame-Smith, University Park Press, 1977; 45-51.
- Waller D and Renwick A. *Pharmacokinetics. Principles of Medical Pharmacology*. England: Bailliere Tindall, 1994; 37-40.
- Clark, Brater, Johnson. *Farmacología Médica*. 13<sup>a</sup> edición. España: Mosby Year Book, 1992; 750-7.
- Levine and Clark. *Farmacología*. España: Salvat Editores, 1982; 282-91.
- Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics Japan* 1998; 23(6):403-16.
- Gillette J, Sasame H, Stripp B. Mechanisms of inhibition of drug metabolic reactions. *Drug Metab Disp* 1973; 164-75.
- Nies AS, Shand DG, Branch RA. Hemodynamic drug interactions. *Cardiovasc Clin* 1974; 6:43-53.
- Branch RA, Shand DG, Wilkinson GR, Nies AS. Increased clearance of antipyrine and d-propranolol after phenobarbital treatment in the monkey. Relative contributions of enzyme induction and increased hepatic blood flow. *J Clin Invest* 1974; 3:1101-7.
- Feely J, Wilkinson GR, Wood AJJ. Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N Engl J Med* 1981; 304:692-5.
- Martin E. *Hazards of Medication*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1971; 389.
- Napolitano A, Del Dotto P, Petrozzi L, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of L-Dopa after acute and 6-week tolcapone administration in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(1):24-9.
- Hansten P. *Drug Interactions*. 3th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; 257.
- Self TH, Chrisman CR, Baciewicz Am, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci* 1999; 317(5):304-11.
- CBS TV News, 6 P.M. Report 1976.
- Susskind David TV Show-Metromedia TV:, 1976.
- New York Times, 1976.
- Neu H, and Howrey S. "Testing the Physician's Knowledge of Antibiotic Use", *N Eng J Med* 1975; 293:1291-5.
- Lares-Asseff I, Zaltzman S, Pérez-Guillé G, Camacho-Vieyra G, López-Hernández C, Toledo-López A, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine as a function of energy-protein deficiency in children with chronic renal failure. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(3):179-85.
- Song KH, Fedyk R, Hoover R. Interaction of ACE inhibitors and aspirin in patients with congestive heart failure *Ann Pharm* 1999; 33(3):375-7.
- Gerard Y, Maulin L, Dubreuil L, Mouton Y. [HIV proteasa inhibitors: drug interactions] *Rev Med Interne* 1999; 20(2):141-50.
- Lares-Asseff, Lugo-Goytia G, Pérez-Guillé A, Juárez-Olguín H, Flores-Pérez J y cols. Predicción bayesiana de las concentraciones séricas de cloranfenicol en niños con sepsis y desnutrición. *Rev Invest Clin* 1999; 51(3):159-65.
- Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. *Annals of Pharmacotherapy* 1999; 33(2):210-7.
- Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med* 1999; 106(2):227-37.
- Lares-Asseff I, Juárez-Olguín H, Zamarroni A, Flores-Pérez J, Pérez-Guillé G. La unidad de farmacología clínica: un recurso para la enseñanza y la asistencia farmacológica. *Acta Pediatr Mex* 1993; 14(3):138-43.