

Manuel Repetto Jiménez, Dr. Q. y M.

Profesor Honorario, Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla
Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla
Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla

Guillermo Repetto Kuhn, Dr. M.

Profesor Titular de Toxicología. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla
Ex-Facultativo. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Sevilla
Ex-Profesor Asociado de Toxicología. Universidad de Sevilla

TOXICOLOGÍA FUNDAMENTAL

Quinta edición



Madrid • Buenos Aires • México • Bogotá

© Manuel Repetto y Guillermo Repetto, 2024
Quinta edición corregida y aumentada

Reservados todos los derechos.

“No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.”

Ediciones Díaz de Santos

Internet: <http://www.editdiazdesantos.com>
E-mail: ediciones@editdiazdesantos.com

ISBN: 978-84-9052-479-4
Depósito Legal: M-7359-2024

Diseño de cubierta: P55 Servicios Culturales C.B.
Fotocomposición: P55 Servicios Culturales C.B.
Impresión:
Encuadernación:

Contenido

Prólogo a la quinta edición	XIX
Prefacio. Aprendiendo de los desastres tóxicos	XXI
Capítulo 1. Desarrollo y ramas de la Toxicología.....	1
Periodo primitivo. Edad Antigua	1
<i>El veneno en la caza, la mitología y el delito</i>	1
Edad Media (Siglos V-XV).....	6
Edad Moderna (Siglos XV-XVIII).....	10
<i>El Renacimiento.....</i>	10
<i>Nacimiento de la toxicología judicial o forense.....</i>	13
<i>La difícil implantación de autopsias y análisis toxicológicos en cadáveres</i>	14
<i>Definición de autopsia médico-legal</i>	16
Edad Contemporánea (Siglos XIX-XXI).....	16
<i>Progresos en los conocimientos toxicológicos</i>	21
Toxicología clínica. Centros antitóxicos.....	22
Toxicología industrial	23
Toxicología y sanidad ambiental	24
<i>Curiosidad bibliográfica-toxicológica</i>	25
Toxicología bromatológica y farmacéutica.....	25
Toxicología reguladora	27
<i>Patrones de regulación toxicológica de nuevas sustancias y productos</i>	27
<i>Estrategias de restricción y limitación de sustancias.....</i>	28
<i>Entidades supranacionales</i>	29
Toxicología mecanicista	33
<i>Toxicología de sistemas (systems toxocology).....</i>	34
Enseñanza y ejercicio de la Toxicología.....	35
<i>Ámbitos laborales que requieren conocimientos toxicológicos o personal especializado en Toxicología</i>	37
<i>Principios para una toxicología fundamentada</i>	38
<i>Acreditación y registro de toxicólogos</i>	38
Bibliografía.....	38

Capítulo 2. Conceptos toxicológicos. Etiología y normativas	41
La intoxicación y sus clases.....	42
Interés toxicológico del factor tiempo	43
Concepto y clasificaciones por toxicidad.....	44
<i>Efectos colaterales, secundarios e indeseables de los medicamentos</i>	46
Relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta	47
<i>Hormetinas</i>	50
<i>Concepto de pT</i>	50
Toxicidad de las sustancias químicas.....	52
Toxicidad de las sustancias naturales.....	53
Agentes físicos.....	55
<i>Radiaciones ionizantes</i>	55
Etiología de las intoxicaciones	59
Armas químicas, físicas y biológicas.....	62
<i>Grupo 1. Agentes tóxicos</i>	63
<i>Grupo 2. Agentes neutralizantes o incapacitantes</i>	63
<i>Grupo 3. Armas indirectas, de disuasión y confusión</i>	64
<i>Grupo 4. Armas biológicas</i>	64
<i>Convenios de prohibición de armas químicas, físicas y biológicas</i>	65
Normativas toxicológicas europeas. Agencias.....	66
<i>La regulación europea de sustancias y productos</i>	66
<i>Principales agencias europeas relacionadas con riesgos químicos</i>	70
Referencias toxicológicas en la legislación española	72
<i>Veneno</i>	73
<i>Alcohol</i>	73
<i>Drogas o gentes de drogadicción</i>	74
<i>Medicamentos</i>	75
<i>Alimentos</i>	75
<i>Medio ambiente</i>	76
<i>Trabajo</i>	76
<i>Doping o dopaje</i>	77
Bibliografía	83
Capítulo 3. Tránsito de los xenobióticos en el organismo. Toxicocinética	85
Clasificaciones generales de los tóxicos.....	86
Clasificación de los tóxicos por el lugar de acción.....	86
Procesos de tránsito	86
<i>Mecanismos de absorción</i>	86
<i>Distribución</i>	94
<i>Localización, acumulación o fijación</i>	99
<i>Eliminación</i>	100
<i>Excreción renal</i>	100
<i>Excreción biliar y ciclo enterohepático</i>	101
<i>Excreción y ciclo salivar</i>	103
<i>Redistribución post mortem</i>	103

Toxicocinética.....	105
<i>Modelos compartimentales</i>	106
<i>Aplicaciones de la Toxicocinética</i>	108
<i>Diferencias entre Farmacocinética y Toxicocinética</i>	108
Cinética de la absorción.....	109
<i>Sistema cerrado de dos compartimientos</i>	112
<i>Sistema abierto de dos compartimientos</i>	112
Cinética de la distribución o transporte	112
<i>Transporte activo</i>	114
<i>Cinética general en modelo monocompartmental</i>	116
<i>Cinética en modelo bicompartimental</i>	118
Biodisponibilidad.....	123
<i>Volumen aparente de distribución</i>	123
Cinética de la eliminación.....	125
<i>Vida media de eliminación</i>	126
<i>Curvas de excreción urinaria</i>	127
<i>Principio de la meseta</i>	127
<i>Aclaramiento (clearance)</i>	129
<i>Formas prácticas para calcular K_e, K_a y $t_{1/2}$</i>	131
<i>Otros datos prácticos</i>	131
<i>Retención selectiva</i>	133
Estudio matemático de los procesos toxicocinéticos.....	134
Casos particulares de cinéticas	136
<i>Absorción percutánea</i>	136
<i>Absorción de gases o vapores</i>	136
<i>Control de la exposición</i>	139
<i>Retención corporal de los disolventes (gases y vapores)</i>	140
Factores que afectan a la toxicocinética	140
<i>Cinética lineal y no lineal</i>	141
Cinética del efecto	141
<i>Modelo I: monocompartmental abierto</i>	142
<i>Modelo II.a: bicompartimental abierto</i>	142
<i>Modelo II.b: bicompartimental abierto</i>	143
<i>Modelo III.a: tricompartmental abierto</i>	143
<i>Modelo III.b: tricompartmental abierto</i>	143
Bibliografía.....	143
Capítulo 4. Biotransformaciones de los tóxicos.....	145
Biotransformaciones en la Fase I o de Primer Paso.....	148
<i>Reacciones de oxidación</i>	149
<i>Reacciones de reducción</i>	157
<i>Hidrólisis</i>	159
<i>Desalquilación</i>	159
<i>Hidratación</i>	161
<i>Isomerización</i>	161

X CONTENIDO

<i>Resumen de las biotransformaciones Fase I</i>	161
<i>Interés toxicológico de los epóxidos</i>	162
Biotransformaciones en la Fase II o de Segundo Paso	162
Biotransformaciones <i>post mortem</i>	168
Bibliografía	170
Capítulo 5. Fenómenos de inhibición, activación e inducción enzimáticas	173
Principales respuestas funcionales	173
<i>Inactivación de proteínas</i>	174
<i>Inhibición enzimática</i>	174
<i>Formas de activación enzimática</i>	175
<i>Inducción enzimática</i>	177
Bibliografía	188
Capítulo 6. Mecanismos de toxicidad	191
Afectación de la estructura celular	194
<i>34 formas de muerte celular</i>	194
Alteraciones de la función celular	203
<i>Epigenética</i>	205
Clases de mecanismos	205
<i>Causticación</i>	209
<i>Establecimiento de uniones químicas persistentes entre el xenobiótico y las macromoléculas biológicas: alquilación y arilación</i>	210
<i>Reactivos electrófilos y nucleófilos</i>	211
<i>Estrés oxidativo</i>	219
<i>Reacciones con el ADN</i>	223
<i>Toxicidad del tetracloruro de carbono</i>	223
<i>Alteración de la homeostasis del calcio</i>	226
<i>Defensa celular contra el estrés</i>	230
Mecanismos inmunitarios	230
Toxicidad selectiva	240
<i>Los receptores</i>	240
<i>Transmisión de señales celulares. Clases de receptores</i>	241
<i>Receptores de interés toxicológico</i>	244
Relaciones estructura-actividad	248
Relaciones cuantitativas (QSAR)	251
<i>Parámetros electrónicos</i>	252
<i>Parámetros de sustituciones estéricas</i>	252
<i>Parámetros de la mínima diferencia estérica (MSD)</i>	252
<i>Coefficiente de partición</i>	253
<i>Valores cromatográficos</i>	253
Relaciones biológicas	253
Bibliografía	253

Capítulo 7. Procesos fisiopatológicos de origen tóxico.....	257
Resumen general.....	257
<u>Fisiopatología general de causa tóxica</u>	259
<u>Ciclo celular.....</u>	261
<u>Fisiología tóxica de la respiración celular y del pulmón. Gases de especial interés</u>	
toxicológico	262
<i>Anoxia</i>	262
<i>Asfixia (hipoxia)</i>	262
<u>Patologías tóxicas de la función pulmonar</u>	269
<i>Elementos anatomofisiológicos de las vías respiratorias</i>	269
<i>Procesos tóxicos del pulmón</i>	271
<i>Patologías por inhalación</i>	277
<i>Efectos tóxicos de sustancias que llegan al pulmón a través de la sangre</i>	279
<i>Reacciones adversas a medicamentos</i>	279
<u>Patologías tóxicas de la sangre y de la médula ósea.....</u>	280
<u>Fisiopatología tóxica de los vasos sanguíneos y del sistema linfático (vasculopatías)</u>	287
<u>Patologías tóxicas en el hígado.....</u>	291
<i>Recuerdo anatómico y fisiológico</i>	291
<i>Principales reacciones hepatotóxicas</i>	294
<i>Mecanismos de acción y respuestas tóxicas del hígado</i>	296
<i>Hepatotóxicos intrínsecos</i>	297
<i>Hepatotóxicos indirectos o disruptivos</i>	298
<i>Daño hepático por susceptibilidad (idiosincracia)</i>	298
<i>Fibrosis</i>	299
<i>Cirrosis</i>	300
<u>Patologías tóxicas del riñón</u>	305
a) <i>Nefropatías tóxicas directas</i>	308
b) <i>Nefropatías alérgicas</i>	310
<u>Fisiopatología tóxica del sistema nervioso</u>	313
<i>Elementos anatomofisiológicos</i>	313
<i>Barrera hematoencefálica</i>	325
Neurotoxicología	326
<i>Neuronopatías</i>	327
<i>Axonopatías</i>	327
<i>Mielinopatías</i>	330
<i>Afectación transmisional del impulso nervioso</i>	331
<i>Miopatías</i>	333
<i>Vasculopatías tóxicas</i>	333
<i>Neuropatías tóxicas de especial interés</i>	334
<u>Patologías tóxicas de la piel.....</u>	337
<i>Absorción percutánea. La piel como vía de absorción</i>	338
<i>Toxicodermias</i>	340
<i>Irritación y causticación</i>	344
<i>Afectación de las glándulas sudoríparas</i>	346
<i>Afectación de las glándulas sebáceas. Cloroacné</i>	346

XII CONTENIDO

<i>Dermatitis por contacto (eccema localizado)</i>	347
<i>Dermatitis por reacciones de hipersensibilidad</i>	348
<i>Urticaria y angioedema</i>	348
<i>Necrólisis tóxica epidérmica</i>	350
<i>Lupus eritematoso de origen tóxico</i>	351
<i>Efectos nocivos de la luz</i>	352
<i>Reacciones de fotosensibilización</i>	355
<i>Sustancias capaces de producir fotosensibilidad</i>	355
<u>Patologías tóxicas en el aparato digestivo</u>	356
<u>Patologías tóxicas del sistema endocrino. Disruptores endocrinos</u>	358
Tipos de toxicidad endocrina	359
<i>Revisión de acciones tóxicas en las principales glándulas</i>	359
Patologías tóxicas de las gónadas y de la función sexual	362
Receptores hormonales	367
<i>Receptores de estrógenos</i>	368
<i>Mecanismos de acción</i>	369
<i>Hipótesis cinética</i>	370
<i>Vegetales con actividad estrogénica</i>	370
<i>Receptores de andrógenos</i>	372
Disruptores, modificadores o alteradores endocrinos u hormonales	373
<i>Principales disruptores endocrinos (DE)</i>	376
<i>Preocupaciones y actuaciones internacionales</i>	379
Otras patologías tóxicas endocrinas	381
<u>Patologías tóxicas del corazón</u>	383
Cardiotoxicidad	385
<i>Cardiotoxicidad de toxinas peptídicas</i>	388
<i>Alcoholes</i>	389
<i>Hidrocarburos halogenados</i>	389
<i>Anestésicos</i>	389
<i>Antibióticos</i>	389
<u>Patologías tóxicas del oído</u>	390
<u>Patologías tóxicas de los ojos</u>	392
<u>Síndromes tóxicos y síndromes patológicos complejos</u>	397
Síndromes patológicos complejos	399
<i>Síndrome de intolerancia idiopática ambiental (IEI)</i>	400
<i>Síndrome del edificio enfermo o patógeno</i>	400
<i>Enfermedad de la Guerra del Golfo Pérsico</i>	401
<i>Síndrome del aceite tóxico</i>	402
<i>Estado de agitación (“delirio” agitado)</i>	403
<u>Genotoxicología/Toxicogenética</u>	404
Bibliografía	413
Capítulo 8. Factores que modifican la toxicidad	419
Factores que dependen del medio ambiente. Condicionantes físicos	420
<i>Condiciones climáticas y meteorológicas</i>	420

<i>Actividad lumínica</i>	420
<i>Temperatura</i>	420
<i>Presión atmosférica</i>	421
<i>Ruido</i>	421
<i>Ciclos biológicos</i>	421
Factores que dependen del individuo. Condicionantes biológicos	422
<i>Especie</i>	422
<i>Raza</i>	423
<i>Sexo</i>	423
<i>Edad</i>	424
<i>Individuo</i>	427
<i>Salud/Enfermedad</i>	430
<i>Situación psicosocial</i>	431
Factores derivados de las condiciones de absorción	431
Cronotoxicología y Cosmotoxicología	432
<i>Ciclos o ritmos del Universo</i>	433
<i>Bases biológicas y bioquímicas</i>	436
Cronosusceptibilidad y cronotoxicidad	440
<i>Factores que influyen en la cronotoxicidad</i>	442
Bibliografía	445
Capítulo 9. Interacciones entre fármacos	449
Interacción fisicoquímica	452
Interacciones farmacocinéticas	452
<i>Influencias sobre la absorción</i>	453
<i>Interferencias en la distribución</i>	454
<i>Interacciones en la biotransformación</i>	456
<i>Interacciones en la excreción</i>	458
Interacciones farmacodinámicas	459
<i>Interferencias sobre los receptores</i>	460
<i>Interacciones funcionales</i>	460
<i>Interacciones de medicamentos con alimentos</i>	460
<i>Caso particular del alcohol etílico</i>	466
Sinergismo, adición y potenciación	467
<i>Efectos sinérgicos</i>	467
<i>Antagonismo</i>	467
Yatrogenia	469
Decálogo para el médico que receta	471
Bibliografía	471
Capítulo 10. Antagonistas y antidotos	473
Principios generales para el empleo de antidotos y antagonistas	474
Principales antagonistas	475
Principales antidotos	482
Botiquines de antidotos	486

XIV CONTENIDO

<i>Botiquín de antidotos en un domicilio particular</i>	486
<i>Botiquín de antódotos en un Centro de Salud de Asistencia Primaria</i>	486
<i>Botiquín de antidotos en una empresa</i>	486
<i>Botiquín de antidotos en un Servicio de Urgencias extrahospitalario y medicalizado</i>	487
<i>Botiquín de antidotos en un Hospital Básico (nivel I)</i>	487
<i>Botiquín de antidotos en un Hospital Intermedio (nivel II-III)</i>	487
<i>Botiquín de antidotos en un Hospital de Referencia Toxicológica</i>	487
<i>Red de Antídotos</i>	487
Bibliografía	488
Capítulo 11. Evaluación de la toxicidad y del riesgo. Toxicología experimental	489
Fuentes del conocimiento toxicológico	489
Experimentación toxicológica: objetivos, fundamentos y tipos	490
<i>Objetivos básicos de la experimentación toxicológica</i>	490
<i>Principios de la experimentación toxicológica</i>	490
<i>Tipos de investigaciones toxicológicas experimentales</i>	493
Diseño y componentes de los modelos toxicológicos experimentales	494
<i>El sustrato biológico /especie animal</i>	494
<i>Número y distribución de las unidades experimentales por grupo</i>	497
<i>Selección de las dosis y grupos</i>	499
<i>Elección de la vía de exposición</i>	499
<i>Periodo de exposición</i>	500
<i>Biomarcadores de toxicidad /toma de muestras</i>	500
<i>Análisis de los resultados</i>	502
<i>Modelo predictivo</i>	504
<i>Condiciones generales</i>	504
Principales ensayos toxicológicos regulados.....	505
<i>Toxicidad aguda</i>	505
<i>Capacidad corrosiva</i>	510
<i>Capacidad irritante dérmica y ocular</i>	510
<i>Capacidad sensibilizante</i>	512
<i>Toxicidad por exposición repetida o prolongada</i>	513
<i>Carcinogenicidad</i>	513
<i>Mutagenicidad</i>	514
<i>Toxicidad para la reproducción y el desarrollo</i>	519
<i>Estudios multigeneracionales de reproducción</i>	519
<i>Estudios de toxicidad para el desarrollo</i>	520
<i>Estudios de disrupción endocrina</i>	521
<i>Toxicidad para el medio ambiente</i>	521
<i>Cinética en el organismo y medio ambiente</i>	523
<i>Otros tipos de estudios</i>	524
<i>Propiedades fisicoquímicas</i>	527
Métodos alternativos: Toxicidad <i>in vitro</i>	527
<i>Justificación de los ensayos in vitro</i>	533
<i>Ventajas e inconvenientes de los ensayos in vitro</i>	534

<i>El cambio de paradigma en la investigación experimental</i>	535
Métodos de toxicología molecular.....	537
Las reglamentaciones sobre la experimentación toxicológica.....	538
<i>Requerimientos reguladores según el uso de la sustancia</i>	538
<i>Protocolos de ensayo</i>	539
<i>Buenas prácticas de laboratorio</i>	540
<i>Protección de los animales de experimentación</i>	540
<i>Legislación de protección de los trabajadores</i>	542
Análisis del Riesgo Tóxico	542
<i>Identificación de los peligros potenciales</i>	544
<i>Evaluación dosis-respuesta (toxicidad/seguridad)</i>	550
<i>Evaluación de la exposición</i>	551
<i>Caracterización del riesgo</i>	555
<i>Caracterización del riesgo de compuestos con umbral</i>	555
<i>Caracterización del riesgo de compuestos sin umbral</i>	561
<i>Caracterización del riesgo para el medio ambiente</i>	562
<i>La gestión o el manejo del riesgo</i>	562
<i>Comunicación del riesgo</i>	563
<i>Control o seguimiento del riesgo</i>	564
<i>El sistema REACH</i>	564
<i>Recogida y valoración de la información disponible</i>	566
<i>Evaluación de la exposición</i>	570
<i>Caracterización del riesgo</i>	570
<i>Gestión del riesgo en el REACH</i>	572
<i>Comunicación en la cadena de suministro</i>	573
<i>Herramientas de ayuda</i>	573
Bibliografía	576
Capítulo 12. Toxicología clínica y biomonitorización	583
Centros antitóxicos	584
<i>Servicio de información y asesoramiento toxicológico (SIT o CIT)</i>	585
<i>Servicio de análisis toxicológico</i>	589
<i>Servicio de tratamiento de intoxicados</i>	590
<i>Farmacovigilancia y Toxicovigilancia</i>	591
Epidemiología de las intoxicaciones.....	594
Biomonitorización	599
Bibliografía	602
Capítulo 13. Diagnóstico de la intoxicación. Biomarcadores	605
<i>Cómo establecer si alguien se ha intoxicado (Medline Plus)</i>	606
<i>Aparición del coma</i>	608
Signos anatomopatológicos de la muerte por intoxicación	608
<i>Disposición del cadáver</i>	609
<i>Coloración de la piel y tóxicos que suelen producirla</i>	609

XVI CONTENIDO

<i>Corazón y aparato circulatorio</i>	609
<i>Pulmón</i>	609
<i>Cerebro</i>	609
<i>Hígado</i>	610
<i>Bazo</i>	610
<i>Riñón</i>	610
<i>Estómago e intestino</i>	610
Diagnóstico biológico.....	610
<i>Parámetros biológicos y bioquímicos: biomarcadores</i>	610
<i>Ensayos con animales y vegetales</i>	617
Bibliografía.....	620
Capítulo 14. El análisis químico-toxicológico y su interpretación.....	623
Niveles de complejidad de los laboratorios de Toxicología	624
Fases de actividad en un laboratorio de Toxicología	625
La muestra para el análisis toxicológico.....	627
<i>Cadena de custodia</i>	627
Consideraciones generales sobre las muestras biológicas	628
Introducción al análisis químico-toxicológico.....	633
Modalidades del análisis químico-toxicológico	634
Fases de un análisis químico-toxicológico general.....	634
Dotación básica de un laboratorio de Toxicología analítica.....	635
Orientación de los análisis toxicológicos.....	636
<i>Información general</i>	636
<i>Información clínica</i>	637
Variables que influyen en los resultados analíticos.....	637
<i>Momento de toma de la muestra</i>	637
<i>Estabilidad del compuesto en la muestra</i>	638
<i>Amplitud y reproducibilidad del método analítico</i>	638
<i>Interferencias en el método</i>	638
Normativas de calidad en los análisis toxicológicos	639
Principales objetivos de las analíticas toxicológicas	640
Interpretación de los resultados analíticos.....	641
<i>Interpretación de drogas en muestras biológicas</i>	645
<i>El riesgo de la excesiva sensibilidad instrumental</i>	657
El informe toxicológico	657
Bibliografía	660
Capítulo 15. Métodos y sistemáticas analíticas toxicológicas.....	663
Clasificación de los tóxicos conforme a los procedimientos de análisis	663
Métodos analíticos	663
Sistemáticas analíticas toxicológicas	666
Sistemáticas para gases y vapores	666
Sistemáticas para tóxicos inorgánicos	668

<i>Preconcentración</i>	669
<i>Especiación</i>	669
<i>Técnicas electroanalíticas</i>	670
<i>Espectrofotometría de Absorción Atómica (EAA)</i>	671
<i>Espectrometría de Emisión de Plasma</i>	672
<i>Espectrometría de Masa con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-MS)</i>	672
<i>Técnicas cromatográficas. Electroforesis</i>	673
<i>Análisis por Inyección de Flujo (FIA)</i>	673
Sistemáticas para tóxicos orgánicos	674
<i>Hidrólisis y digestiones</i>	675
<i>Extracciones con disolventes orgánicos</i>	676
<i>Fase A. Extracción del medio</i>	676
<i>Fase B. Purificación del extracto</i>	680
<i>Fase C. Fraccionamiento del extracto</i>	681
<i>Fase D. Detección. Identificación. Confirmación. Cuantificación</i>	683
<i>Evolución de las técnicas instrumentales de análisis orgánico</i>	686
<i>Métodos previos y simplificados de análisis toxicológico</i>	687
Drogas de abuso.....	688
Análisis de drogas de abuso.....	690
<i>Análisis de alijos de drogas</i>	690
Inmunoensayos	693
<i>Ventajas e inconvenientes de los inmunoensayos</i>	695
Análisis toxicológico del pelo.....	696
Bibliografía.....	698
Capítulo 16. Bases generales para la asistencia y tratamiento de intoxicados	701
Primeros auxilios al intoxicado.....	701
<i>Qué hacer ante un intoxicado</i>	701
<i>Vía inhalatoria</i>	704
<i>Vía cutánea</i>	704
<i>Picaduras y mordeduras venenosas</i>	705
<i>Vía digestiva</i>	708
<i>Vía rectal</i>	709
Tratamiento médico cualificado.....	710
<i>Mantenimiento de las funciones respiratoria y circulatoria y del SNC</i>	713
<i>Diagnóstico clínico y analítico</i>	715
<i>Utilización de nomogramas</i>	715
<i>Intensificación clínica de las medidas de urgencia</i>	716
<i>Tratamiento específico y antidótico</i>	721
<i>Tratamiento sintomático</i>	722
<i>Posibles actuaciones en la Sala de Urgencias</i>	723
<i>Vigilancia y control</i>	724
<i>No se debe hacer en intoxicaciones</i>	724
Complicaciones de las intoxicaciones agudas	726

XVIII CONTENIDO

<i>Síndrome serotoninérgico y síndrome maligno por neurolépticos</i>	728
Prevención y actuaciones en accidentes químicos.....	729
Diagnóstico y tratamiento de las lesiones por radiaciones	731
<i>Prevención de las lesiones por radiación.....</i>	733
<i>Tratamiento de las lesiones por radiación</i>	733
Prioridades en el tratamiento de las víctimas de desastres químicos.....	734
Bibliografía.....	735
Glosario de conceptos toxicológicos	739

Prólogo a la quinta edición

Tras un lapso demasiado largo desde que se agotó la 4ª edición, como consecuencia de otras ocupaciones, entre ellas la impartición durante 20 años de nuestro Magíster Internacional en Toxicología, aunque la Editorial ha realizado varias reimpressiones de aquella, atendiendo a las peticiones de compañeros y estudiosos, presentamos hoy la 5ª edición de este manual sobre Toxicología.

Obviamente, hemos procurado actualizar las materias que más han evolucionado en este tiempo, pero hemos seguido siendo fieles a nuestro criterio de no permitir que el volumen de la obra retraiga a nuevos lectores, sino que, por el contrario, les ofrezca de la forma más didáctica y atractiva posible las perspectivas básicas y más recientes de la Toxicología. Igualmente, como decididos defensores del carácter multidisciplinar de la Ciencia Toxicológica, y en plena sintonía con el concepto actual de “una salud”, hemos procurado utilizar una terminología entendible por todos los interesados, independientemente de la formación previa de cada uno y, además, se han incluido definiciones de términos técnicos recogidos en un glosario al final del texto.

Nuestro principal objetivo, al abordar esta 5ª edición, ha sido poner al día el texto a la luz de los recientes avances en el conocimiento de la Toxicología,

y a que bastantes aspectos de la 4ª edición ya estaban desfasados. Por ello, nos hemos preocupado en recoger los nuevos enfoques de nuestra Ciencia, que ya aplica la inteligencia artificial. Por ejemplo, se están revolucionando todas las áreas con la extensión de las técnicas analíticas de espectrometría de masas de alta resolución. Su idoneidad como sistemas de cribado masivo también potencia los programas sistemáticos de biomonitorización en sanidad ambiental. Asimismo, la aplicación de las ómicas en toxicología reguladora impulsa una evaluación del riesgo más científica apoyada en el desarrollo de las vías de efectos adversos.

También se han incrementado las referencias de carácter histórico y cultural, con aquellas relacionadas, para un mejor asentamiento de los conocimientos científicos, recordando lo que alguien dijo sobre que: *quien sabe de solo una cosa sabe poco de nada*.

Y nuevamente hemos de agradecer a la Editorial Díaz de Santos las atenciones que desde hace muchos años dedica a nuestras obras y la consideración con que las trata.

MANUEL REPETTO Y GUILLERMO REPETTO

Prefacio. Aprendiendo de los desastres tóxicos

Nunca antes se había producido una actividad tan frenética en la evaluación de las sustancias químicas, que está llevando a la sustitución y disminución del uso de muchas de ellas por el riesgo que representan para los seres humanos y el medio ambiente. Debe destacarse la gran implicación de la Unión Europea en la generación del conocimiento toxicológico aplicado a la evaluación y gestión del riesgo tóxico. Han sido fundamentales el desarrollo del *reglamento REACH*, relativo al registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y preparados químicos y la aplicación del sistema *globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de compuestos químicos* (CLP). Ambos son revisados por la estrategia de sostenibilidad para las sustancias químicas, que persigue un entorno sin sustancias tóxicas, dentro del gran *Pacto Verde*, que fomenta la economía circular y busca la contaminación cero. En ellos participan múltiples comités de la UE y particularmente los de la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), junto a los científicos colaboradores en los proyectos de investigación de la UE sobre evaluación del riesgo y el desarrollo de nuevas metodologías avanzadas *in vitro*.

A pesar de ello, están incrementándose las muertes atribuibles a exposiciones químicas. Por ejemplo, para un grupo pequeño de compuestos, aumentaron desde 1,3 millones en 2012, a 1,6 en 2016, y a 2 millones en 2019 (WHO, 2021a).

Aunque la mayoría de las 235 mil muertes producidas en 2019 por intoxicaciones agudas no fueron intencionales (73%), se registró un gran número de suicidios con plaguicidas (20%).

Fueron mucho más numerosas las intoxicaciones crónicas con efectos graves o muerte por compuestos concretos (1.776.331 casos), de las que un 51% fueron debidas al plomo, que fundamentalmente provoca enfermedades cardiovasculares, pero también alteraciones renales y discapacidad intelectual idiopática; un 18,8% fueron cánceres por la exposición ocupacional a compuestos diversos; y finalmente la exposición ocupacional a partículas provocó un 29,5% de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un 1,3% neumoconiosis.

Por si fuera poco, los efectos combinados de la contaminación del aire ambiental (exterior) y la contaminación del aire interior causan aproximadamente 7 millones de muertes prematuras cada año, en gran parte como resultado del aumento de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares, infartos cardíacos, EPOC, cáncer de pulmón e infecciones respiratorias agudas.

Más del 90% de las personas viven en lugares donde en el aire se superan los niveles seguros, lo que resulta en 4,2 millones de muertes cada año. De todas las muertes por contaminación del aire ambiental, el 38% se debe a infartos cardíacos, el 20% a accidentes cerebrovasculares y el 43% a EPOC.

La contaminación del aire tiene un impacto preferente en las personas mayores y es especialmente grave en la salud de los niños, en los que se ha relacionado con infecciones respiratorias, complicaciones en el parto, interferencias en el desarrollo cerebral y la función pulmonar, obesidad, asma, otitis media, cánceres y aumento de la mortalidad.

Casi la mitad de la población mundial vive en hogares contaminados por el humo de cocinar con combustibles y tecnologías no limpias. La exposición es particularmente alta entre mujeres y niños pequeños. El componente fino particulado (PM_{2.5} y PM₁₀) de esta mezcla conduce a unas 3,8 millones de muertes por año. De ellos, el 27% se debe a infartos cardíacos, el 18% a accidentes cerebrovasculares y el 54% a EPOC. La contaminación del aire en los hogares es responsable del 45% las muertes por neumonía en niños menores de 5 años y contribuye al 28% de todas las muertes por neumonía en adultos.

La exposición al humo de tabaco ajeno y al ración causan 1,3 millones y 84.000 muertes por año, respectivamente, a los habría que añadir el tabaquismo activo, que causa 7,7 millones de muertes por año.

Los estudios de *biovigilancia* humana confirman la presencia en la sangre y los tejidos corporales de las personas de un número cada vez mayor de diferentes sustancias químicas peligrosas, entre ellas determinados plaguicidas, biocidas, productos farmacéuticos, metales pesados, plastificantes y retardadores de llama. La exposición combinada a varias sustancias químicas en el periodo prenatal se está traduciendo en una reducción del crecimiento fetal y de tasas de natalidad.

Lo más trascendente es que la Organización Mundial de la Salud considera que el 25% de las enfermedades provocadas por la contaminación podría evitarse si se aplicaran las medidas adecuadas (WHO, 2021b). Algo más de un tercio (35%) de la cardiopatía isquémica, la causa principal de muertes y discapacidad en todo el mundo, y aproximadamente el 42% de los accidentes cerebrovasculares, el segundo mayor contribuyente a la mortalidad global, podrían prevenirse reduciendo o eliminando la exposición a sustancias químicas como la contaminación del aire ambiental, contaminación del aire de los hogares, humo de segunda

mano y plomo (Prüss-Ustün *et al.*, 2016). Se estima que los carcinógenos ocupacionales causan entre 2% y 8% de todos los cánceres. Para la población general, se estima que el 14% de los cánceres de pulmón son atribuibles a la contaminación del aire ambiente, el 17% a la contaminación del aire en los hogares, el 2% al humo de segunda mano y el 7% a los carcinógenos ocupacionales (Prüss-Ustün *et al.*, 2016; WHO 2016).

En resumen, a pesar de los esfuerzos de toxicólogos, técnicos y reguladores, la exposición a compuestos químicos y a contaminantes ambientales provoca un número inasumible de muertes y patologías, particularmente en los países menos desarrollados.

Y es que, tradicionalmente se ha venido considerando que las intoxicaciones eran hechos fortuitos, generalmente aislados, normalmente intencionados, o en ocasiones de carácter epidémico, a consecuencia de la ingestión de alimentos o plantas nocivas; pero en la actualidad no solo tiene importancia la intoxicación dramática, de cuadro clínico evidente, sino que importa, aún más si cabe, el elevado número de intoxicaciones subclínicas, crónicas o no, de presentación sinuosa, cuadros difusos y de difícil diagnóstico. La era tecnológica e industrial ha puesto en manos del ser humano, para su uso cotidiano, unas sesenta mil sustancias, de los más de doscientos cuatro millones de sustancias químicas que han sido sintetizadas (Registro del *Chemical Abstract Service*, División de la *American Chemistry Society*, 2024), número que se incrementa sin cesar con los millares que se sintetizan cada año, y estos productos, de innegable utilidad en la mayoría de los casos, constituyen un arsenal de cuya peligrosidad no solemos tener conciencia. Nuestro diario, y a veces despreocupado, contacto y empleo de los productos químicos (incluidos los farmacéuticos), se traduce en la multiplicación de las intoxicaciones en sus diferentes clases.

Por ello, la toxicología se ha afianzado como disciplina, independizándose de sus ciencias madres, y desarrollando, por su parte, una serie de ramas que, en los últimos años, están siendo intensamente cultivadas.

Por otra parte, la tendencia de la toxicología moderna, que ya hemos reflejado en las ediciones anteriores de esta obra, es la de cambiar el método

descriptivo por el mecanicista, a lo que aún damos más énfasis en la presente; pero tememos que ello pueda inducir a creer que las intoxicaciones agudas se han convertido en casos puntuales y que solo tienen lugar las sinuosas, crónicas y por nuevas sustancias. Sin embargo, de tiempo en tiempo se producen intoxicaciones masivas, que afectan a un importante número de individuos, por lo que reciben el nombre de *desastres* o *catástrofes químicas* o *tóxicos* (véase definiciones en Cap. 2.)

Nos parece que recordar estos episodios trágicos no solamente sirve para tener presente la realidad práctica del riesgo tóxico colectivo, sino también para estimular a la sociedad a mantener mecanismos preventivos, defensivos y de actuación ocasional; ciertamente hay multitud de organizaciones nacionales e internacionales capacitadas para intervenir en cada desastre, pero hemos comprobado que aún se falla en un aspecto para nosotros esencial, como es extraer de cada caso enseñanzas prácticas para evitar o para optimizar la actuación en ocasiones futuras.

Por todo ello, relacionamos a continuación los más sonados desastres de origen tóxico desde el siglo XX, aunque previamente aludiremos a las epidemias causadas a lo largo de la historia por cinco productos vegetales que dieron lugar, especialmente en situaciones de hambre popular, a graves intoxicaciones que, entendemos, pueden servir de ejemplo de la persistencia en el tiempo de una intoxicación multitudinaria, regionales o universales, como son las originadas por el cornezuelo del centeno, la almorta, la cica, el ricino y las bebidas alcohólicas:

El cornezuelo del centeno y la LSD

Es una especie de cuernecillo (de ahí su nombre) duro y oscuro que se desarrolla en la planta del centeno y de otros cereales. Se debe a una infección por el hongo *Claviceps purpurea* del que se conocen unas sesenta variedades, y se produce espontáneamente en regiones de gran humedad; contiene distintos alcaloides como ergotina, ergotamina, ergotoxina, ergometrina, ergocriptina, ergocristina, etc., alcaloides que son amidas (dietilamidas) del ácido lisérgico (LSD), altamente alucinógenos y vasoconstrictores; estos alcaloides han encontra-

do aplicación popular como abortivos, y en obstetricia como oxitóxicos (provocan contracciones uterinas) y como vasoconstrictores, propiedad útil contra las hemorragias uterinas pero peligrosa por conducir a gangrena, especialmente en zonas terminales, como nariz, orejas, dedos, etc., con una sintomatología similar a la lepra.



Figura P.1. Cornezuelo de centeno.

La LSD afecta a las funciones de la serotonina cerebral, que es uno de los principales neurotransmisores del cerebro humano, pues controla el comportamiento, el estado de ánimo, los sentidos y el pensamiento. Por ello cuando la LSD se enlaza con el receptor de serotonina de una célula cerebral, se origina una percepción que no corresponde a ningún estímulo físico externo; la alucinación se considera como una pseudo-percepción, pues no proviene de un estímulo externo; además la unión de la LSD con los receptores dura largo tiempo (Roth, 2.021).

La recolección del cornezuelo para la extracción de los alcaloides con destino a la fabricación de medicamentos ha sido una importante fuente de riqueza para las zonas en que el hongo era endémico, aunque actualmente el empleo de estos medicamentos está muy restringido a causa del riesgo de fibrosis que conlleva. La experimentación con estos alcaloides condujo al farmacólogo suizo Albert Hofmann a la síntesis de la LSD.

Al ingerir pan u otros alimentos preparados con harinas, especialmente de centeno, contaminadas con el hongo se han producido intoxicaciones que han afectado a numerosas poblaciones, normalmente coincidiendo con guerras y hambrunas. Los

XXIV CONTENIDO

trastornos neurológicos, con episodios de locura, y los dolores periféricos que sufren los intoxicados dieron lugar a la denominación de *Fuego de san Antonio* o de *san Marcial*. Antonio Abad, un cristiano nacido en Egipto en 252, que vendió todas sus propiedades y se retiró a orar al desierto de donde salía a hablar a los creyentes; al parecer sufría alucinaciones causadas por alguno de sus alimentos y se le tenía por patrono de este tipo de trastornos; posteriormente, en el siglo XI, la frecuencia de la enfermedad entre los peregrinos franceses hizo que se habilitara una casa, próxima a una iglesia donde había una reliquia de san Antonio, para el cuidado de tales enfermos; por la frecuencia de los mismos, se constituyó una orden religiosa con su advocación, que se extendió por Europa.

En la Biblia se citan epidemias con este origen, frecuentes en la Edad Media.

- En el año 600 a. de C. las hubo en Asiria.
- Del 875 existe su primera mención en los Anales Xatenses, Alemania, por casos en el Valle del Rin.
- Entre 945 y 994 se produjeron episodios en Aquitania (Francia), con más de 20.000 fallecimientos en cada uno.
- En 1214 se fundó el Convento de San Antón para acoger a los enfermos del mal.
- En 1692-93, se pensó que los episodios que dieron lugar a los Juicios de las Brujas de Salem (Massachusetts, EE. UU) se debieron a esta intoxicación.
- En 1886, Hessen, Alemania, con unos 500 casos.
- En 1926, Rusia con 12.000 muertos.
- En 1928, Mánchester, Inglaterra, con 200 judíos intoxicados al comer pan de centeno contaminado con el cornezuelo.
- En 1936-39, España, por la hambruna consecuente a la Guerra Civil se produjeron intoxicaciones en número indeterminado.
- En 1951, Francia unas 200 personas experimentaron alucinaciones y muertes.
- En 1975, India, unos 100 intoxicados.
- Etc.

En la actualidad son raras este tipo de intoxicaciones por el tratamiento selectivo a que someten

los cereales y por el mayor control de los medicamentos.

La almorta

Su denominación botánica es *Lathyrus sativus*, que recibe también diversos nombres vulgares como: alverjón, arveja, arvejo cantudo, arvejote, bichas, cantuda, cicércula, chícharo, diente de muerto, fréjol de yerba, etc.



Figura P.2. Lathyrus.



Figura P.3. Los desastres de la guerra. F. de Goya. 1.810.

Hay referencias de su consumo en forma de grano o su harina como alimento en sopas, guisos o ensaladas en la India en el siglo IV a.C., y la enfermedad fue descrita por el médico indio Susruta, quien la denominó *kalayakhanija*; dio lugar a numerosas epidemias tóxicas alimentarias, denominadas *latirismo*; también lo describe Hipócrates (siglos 5-4 a.C.). Posteriormente se produjeron epidemias en Europa a causa de las hambrunas en épocas de guerras ante la falta de otras harinas. La ocurrida en España tras la guerra a causa de la invasión francesa (1808-1814), quedó representada hacia 1.810 por el pintor Francisco de Goya dentro de su colección de grabados titulados *Los desastres de la guerra*, con uno titulado *Gracias a la almorta*.

Hubo otra epidemia en España durante el hambre posterior a la Guerra civil de 1.936-39.

La relación entre el consumo de almorta con la enfermedad neurotóxica conocida como *latirismo* y que afectaba a los miembros inferiores y con degeneración en huesos y articulaciones fue establecida en 1940 y 1941 por los médicos Ley y Oliver de la Riva, y atrajo la atención de neurólogos extranjeros (el inglés Prof. Spencer, etc.)

En 2010, un Comité Científico español que estudió la toxicidad del *Lathyrus sativus* consideró que “el consumo de almortas solo puede ser esporádico y no continuado.

Su agente tóxico es un aminoácido modificado, el β -N-oxalamino-L-alanina o ácido N- β -oxalil- α , β -diaminopropiónico, así como los β -cianoalanina y γ -glutamil- β -cianoalanina.

La cica

Es una planta originaria de Japón, que se dice es de las plantas más antiguas de la tierra y el eslabón evolutivo entre el helecho y la palmera. Crecen muy bien en la Micronesia y en el clima Mediterráneo cálido donde se cultiva en parques y jardines, aunque no suelen desarrollar frutos.

Sus frutos y semillas contienen aminoácidos que han sido origen de las tragedias tóxicas que se refieren más adelante y correspondientes a estudios efectuados en los años 1963 y 1982 (véanse detalles en la relación por años que sigue a este apartado).



Figura P.4. Planta de cica y sus frutos.

Los frutos de la cica, por su contenido en un extraño aminoácido, parecido al glutamato, el β -N-metilamino-L-alanina (BMAA) o ácido α -amino- β -metilaminopropiónico, provoca parálisis de extremidades inferiores y muerte, como se demostró al administrarlo experimentalmente a monos. También son carcinógenos a pesar de lo cual, la medicina natural utiliza extractos del fruto para cicatrizar heridas y eliminar arrugas de la piel. Los nativos conocen el hecho de que los frutos de cica pierden su toxicidad cuando se mantienen una semana sumergidos en agua, pero cuando la ingieren sin esta importante precaución sufren la parálisis aludida.

El ricino

Otra planta que ha dado origen a intoxicaciones, algunas epidémicas y mortales, es el ricino; es propia

de climas templados de Europa y países tropicales; por el tamaño de sus hojas y fácil cultivo, se empleaba como ornamento. Con sus semillas se han hecho collares y “rosarios”, en cuya fabricación, al perforar las semillas, el operario se intoxicaba con el polvo desprendido, alergizante. Su aceite se usó como laxante, especialmente en la época en que se trataba de curar múltiples enfermedades mediante la evacuación y limpieza intestinal, extraña manía de algunas personas y familias que perseguían una purificación semanal o mensual, con lo que, frecuentemente, se agravaba el estado del enfermo; con la diarrea se solía provocar sangrado intestinal, más edema pulmonar y larga agonía.



Figura P.5. Planta del ricino.

Bebidas alcohólicas

Posteriormente nos detendremos en la toxicidad del etanol, causante de más de 200 enfermedades, pero para terminar esta revisión, no debemos dejar de citar, para evitar confusiones, a algunas bebidas alcohólicas poco difundidas en Europa, pero muy comunes en América. Son, por ejemplo, los espirituosos mexicanos, como el *tequila* y el *mezcal*; ambas se obtienen por fermentación de zumo del agave o maguey, planta de hojas alargadas tipo pita, de la que existen unas 200 variedades, principalmente en México. Su hidrato de carbono es la inulina, que puede originar del 35 al 50 % de etanol; contiene además oxalato cálcico causante de dermatitis por contacto.

Relación de los principales desastres de origen tóxico desde el siglo XX

- 1900 **Manchester** (Inglaterra). Tras la ingesta de una cerveza se producen 6.000 intoxicaciones, 70 mortales, erróneamente diagnosticadas y conocidas como neuritis alcohólica; posteriormente y gracias a mejores análisis, se comprobó que fueron debidas no al alcohol sino a un compuesto arsenical que procedía, al parecer, del empleo de ácido sulfúrico técnico (impuro) en la sacarificación. Episodios similares se han repetido posteriormente en distintos lugares del Reino Unido.
- 1915 **Yprés** (Bélgica). Tras el bombardeo por los alemanes de las tropas aliadas y la respuesta de éstas con el gas mostaza, desde entonces llamado también *yperita*, se afectaron unos 100.000 soldados de ambos bandos.
- 1921 **Alberta** (Canadá). Posteriormente en **EE UU**. Vacas alimentadas con trébol dulce enmohecido (que transforma la cumarina en dicumarina) experimentan diátesis hemorrágica o “enfermedad del trébol”; dio lugar al descubrimiento del primer anticoagulante oral, y la observación de que se recuperaban los animales que comían alfalfa permitió descubrir en ésta la vitamina K.
- 1930 **Valle del Mosa** (Bélgica). En un solo día, a principios del mes de diciembre, fallecen 60 personas y enferman varios miles, a consecuencia de que la inversión de la temperatura ambiental favoreció la concentración de sustancias tóxicas en el aire de esta zona industrial. Junto con los episodios acaecidos en Donora (1948), Londres (1952) y Los Ángeles (1977) han sido los primeros casos dramáticos estudiados de contaminación ambiental.
- 1929-31 **EE UU**. Intoxicación colectiva conocida como “parálisis de la ginebra”, que afectó a más de 20.000 personas. El agente fue tricresil-o-fosfato, que fue utilizado para preparar extracto de jengibre.

- 1937 **EE UU.** Se comercializó un elixir de sulfanilamida al 10 por 100 en dietilenglicol para el tratamiento de la faringitis estreptocócica, sin haber realizado ensayos de seguridad, confiando en que ya se utilizaba esta sulfamida en comprimidos. Fallecieron 107 personas, niños en su mayoría; se suicidó el fabricante y motivó al gobierno a promulgar la Food, Drug and Cosmetic Act (TOSCA, 1938). Con la misma etiología se han originado intoxicaciones masivas en distintos países (véase más adelante, como ejemplos, 1985, Austria; 1990, Nigeria; 1992, Argentina; 1995-96, Haití; 1998, India; 2006, Panamá) y aunque suele decirse que la causa fue una contaminación, en realidad lo normal es la sustitución de polietilenglicol por dietilenglicol, incluso pudiera pensarse en la existencia de una farmacopea defectuosa con recetas erróneas. Durante 2007 se han detectado, y ordenado retirar, en numerosos países de Occidente unos dentífricos fabricados en China, falsificaciones de marcas muy conocidas internacionalmente, y que contenían hasta un 6 por ciento de dietilenglicol; se vendían en tiendas de bajo precio, y también habían sido distribuidos en kits de higiene personal en hospitales, hoteles, aviones, etc.
- 1948 **Donora, Pensilvania (EE UU).** A finales del mes de octubre, la inversión de la temperatura agravó y mantuvo la polución; en 4 días se afectan unas 6.000 personas y mueren 17, pasando el peligro cuando la lluvia limpió el aire.
- 1950 **Toyama (Japón).** La explotación intensiva de una antigua mina, por los requerimientos de la II Guerra Mundial, provocó la contaminación de la cuenca del río Jinzu por diversos compuestos metálicos, principalmente de cadmio; también se dice que el drenaje de los campos de arroz permitió la oxidación del ion S^{2-} del suelo a SO_4^{2-} , lo que favoreció la disolución del cadmio. Aunque desde 1912 se conocían casos de muertes de peces y de enfermedad humana, se consideraba una patología endémica de la zona atribuida a una bacteria; en 1955 el Dr. Ogino (o Hagino) la relacionó con el cadmio y la denominó *enfermedad de Itai-itai* (en japonés, gritos de dolor), caracterizada por disentería, desmineralización, osteoporosis y osteomalacia con intenso dolor, malformaciones y fracturas óseas, así como nefropatía. Se registraron innumerables afectados.
- 1952 **Londres, UK.** A principios del mes de diciembre, en una semana fallecen unas 10.000 personas a causa de la contaminación del aire motivada por las calefacciones domésticas, concentrada por influencia de dos anticiclones, aire frío y la niebla. Los principales contaminantes eran óxidos de azufre (SO_x), óxidos de carbono (CO_x) y materia particulada, constituyendo lo que se llamó *smog* (contracción de las palabras *smoke*, humo, y *fog*, niebla, y traducido por algunos como *neblumo*); es el smog químico, diferente del habitual en Los Ángeles.
- 1953 **Japón, Bahía de Minamata.** Aparece en la Isla de Kyushu al advertirse un extraño comportamiento de los gatos, que presentaban convulsiones; más tarde afectó a los humanos, con lo que se llamó "*enfermedad de Minamata*", con trastornos neurológicos en niños que durante su desarrollo fetal habían estado expuestos a metilmercurio. Consiste en una parálisis sensoriomotora letal, que afectó a 169 casos registrados y 3.000 estimados. El agente fue el metilmercurio acumulado por los peces (principal alimento de la población) procedente de efluvios industriales; compuestos orgánicos e inorgánicos de mercurio presentes en las aguas residuales fueron transformados por los microorganismos y el plácton en tiometilmercurio, que al ser consumido por los peces formaba en sus músculos metilmercuriocisteína. Esta enfermedad de tipo epidémico puso de manifiesto por primera vez el riesgo de algunas actividades industriales y la importancia de la bioconcentración química en el medio acuático.

- 1956 **Iraq.** Intoxicación masiva por harina de trigo cuyo grano había sido tratado con el fungicida etilmercurio-p-toluensulfanilida. Se han repetido intoxicaciones de igual etiología al consumirse granos destinados a la siembra, adicionados de conservadores.
- Paquistán.** Treinta y cuatro muertos, intoxicados por trigo tratado con etil-mercurio y acetato de metilmercurio. Posteriormente, 1971, se produjeron en Iraq 6.148 intoxicaciones, con 452 muertes por granos protegidos contra los hongos con compuestos similares.
- 1956-59 **Turquía.** Sucesivos brotes epidémicos de porfiria cutánea en diversas zonas rurales del Kurdistán Turco, con grave afectación cutánea en forma de grandes ampollas, zonas de hiperpigmentación, cicatrices e hirsutismo, además de alteración hepática, neurológica y engrosamiento del tiroides. Afectó a unas 4.000 personas con un 10% de mortalidad entre adultos y un 85% en niños y lactantes. El agente etiológico era el hexaclorobenceno (HCB), que había sido añadido como fungicida a granos de trigo destinado a la siembra, pero que en zonas rurales se utilizó para fabricar pan
- 1958 **Kerala, India.** Intoxicación masiva por paratión como consecuencia de haber transportado este plaguicida en recipientes mal cerrados junto con sacos de azúcar y de harina. Fallecieron 102 personas.
- 1959 **Marruecos.** Dos mil personas experimentaron la *parálisis del aceite*, al consumir un aceite adulterado con lubricante usado de aviones, que contenía mezcla de 2, 3 y 4-cresilofosfatos.
- 1960 **Holanda.** Se registraron 16.250 intoxicaciones humanas, aunque se calcula que el número de afectados fue superior a 50.000, por la *enfermedad de la mantequilla*, una especie de “enfermedad del suero”, de tipo alérgico, originada por un emulsionante comercial consistente en un éster del ácido maléico y la glicerina, empleado en la fabricación de margarina. No se consiguió reproducir en animales, probablemente debido a que su mecanismo es inmunitario.
- También en los Estados Unidos de América se produjo una intoxicación paralítica por la mantequilla consecuentemente al empleo como envoltente de un papel plastificado con tricresilortosfosfato, que fue absorbido por el alimento.
- 1960 **Inglaterra.** Murieron 100.000 pavos intoxicados por harina de cacahuete que estaba contaminada por aflatoxinas producidas por el hongo *Aspergillus Flavus*.
- 1961 **Europa (Alemania, Gran Bretaña, etc.), Australia, Canadá, Japón.** Se advierte el nacimiento de 10.000-12.000 niños con graves malformaciones, de madres que habían tomado en los tres primeros meses del embarazo (30 a 50 días después de la última menstruación, período de la *organogénesis*) el medicamento *talidomida*. Las malformaciones consistían principalmente en deformidades de las extremidades o ausencia de parte del brazo con mano en forma de aleta (focomelia), y también lesiones en ojos, orejas, genitales, riñones, tubo digestivo, boca, sistema nervioso, etc. El producto (alfa-naftili-midoglutaramida) se había prescrito en los países aludidos como ansiolítico e hipnótico y contra las náuseas y vómitos del embarazo, pero no en los EE UU, donde la FDA se había opuesto a causa de la inducción de algunas neuropatías periféricas (sensaciones de quemazón, adormecimiento u hormigueo en extremidades, etc.).
- El desastre demostró la necesidad de amplios estudios toxicológicos preclínicos y de minimizar la exposición de las embarazadas a las sustancias químicas. El compuesto se introduce en un nucleótido de la región promotora de genes específicos (IGF-1 y FGF-2) y los bloquea. Dichos genes se expresan en la síntesis de los *factores de crecimiento 1 y 2*, conocidos como *integrinas*, que estimulan la angiogénesis en el embrión al principio del desarrollo de los miembros. Compite así con un fac-

- tor de transcripción (Sp1) que participa en la regulación de un gran número de genes, y también inhibe la producción de la citoquina *factor alfa de necrosis tumoral* (FNT-a), asociado a varias enfermedades inflamatorias, y que actúa oponiéndose a la angiogénesis. Por ello, posteriormente ha encontrado aplicación en el tratamiento de diversas afecciones como el eritema nodoso de la lepra, lupus eritematoso, artritis reumatoide, úlceras del SIDA y otras enfermedades, cáncer terminal, mieloma múltiple, etc., y se experimenta en la degeneración macular, aunque con grandes precauciones, principalmente ante posibilidad de embarazo. Sin embargo, en algún país en vías de desarrollo se ha generado un mercado negro del medicamento y usos sin control médico, especialmente entre enfermos de SIDA, que está dando lugar al nacimiento de niños con malformaciones.
- 1963 **Galicia**, (España). Intoxicación colectiva por adulteración de vino con alcohol metílico con 51 muertes y un número no determinado de afectados con graves secuelas.
- 1963 **Islas Guam**, Micronesia. El botánico Whithng se preocupa por la parálisis de las piernas que afecta a los habitantes de las islas Guam y sospecha que se deben a la ingestión de los frutos de la planta cica (*Cyca circinalis*) oriunda del Japón, lo que ya había sido sospechado en 1952 por los científicos Koerner y Arnold (Spencer *et al.* 1982).
- 1965-66 **Quebec** (Canadá). El empleo de sulfato y cloruro de cobalto como estabilizador de la espuma de cerveza originó un brote epidémico grave de miocardiopatía degenerativa, con sufusión pericárdica, elevación del nivel de hemoglobina, fallo cardíaco congestivo, úlceras gástricas y lesiones tiroideas. Episodios similares se han registrado también en Bélgica y en Omaha (EE UU).
- 1967 Episodios similares al de **Kerala** se dieron Qatar (691 afectados, 24 muertos) y en Arabia Saudí, por consumo de pan elaborado con harina contaminada por el plaguicida organoclorado endrín.
- 1968 **Japón**. “Epidemia del aceite”. Varios miles de personas se afectaron por un síndrome con cloro acné, dolor abdominal y alteraciones visuales y del sistema nervioso central. Los afectados habían consumido aceite de arroz contaminado no por bifenilos policlorados (PCBs), sino por policlorodibenzofuranos (PCDFs) procedentes, como contaminantes, de un intercambiador de calor. Un episodio casi idéntico tuvo lugar en Taiwán (enfermedad de *yu-cheng*). No se registraron muertes en ninguno de los dos episodios
- 1961-71 **Vietnam**. Durante los años que duró la conocida como Guerra de Vietnam, el ejército norteamericano bombardeó el país con productos tóxicos (se dijo que ochenta y dos millones de litros), principalmente el incendiario *napalm* y el desfoliante y herbicida *agente naranja*, con el objeto de destruir la vegetación en que se pudiera emboscar el enemigo, arrasando así unos dos millones de hectáreas. El agente naranja estaba constituido por 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) y 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), y contenía como impurezas policlorodibenzodioxinas, que también se forman por pirosíntesis cuando se calientan las sustancias citadas, lo que ocurriría al incendiar la vegetación. Se afirma que la elevada toxicidad de las *dioxinas* afectó a cerca de un millón de personas, entre habitantes y contendientes, incluidos soldados aliados de los norteamericanos procedentes de diversos países; se han observado efectos genotóxicos en individuos de la cuarta generación. Con mucho menor dramatismo, por el escaso número de afectados, se intoxicaron drogadictos que fumaron cigarrillos de marihuana completamente destruidos en un tratamiento similar realizado sobre una plantación ilegal de cannabis en Nuevo México. Además del episodio ocurrido en Seveso (véase más adelante), citaremos dos ejemplos relacionados: En marzo de 1999, se

- originó gran mortandad de pollos en varias granjas belgas; se descubrió que los piensos consumidos habían sido enriquecidos con grasas de diversa procedencia, como aceite de transformadores eléctricos con bifenilos policlorados (PCB), los cuales por calentamiento también generan dioxinas. Los estados europeos suspendieron el comercio de pollos y huevos belgas durante seis meses; afortunadamente, la alarma producida por la muerte de los pollos evitó intoxicaciones humanas.
- 1971 **EE UU.** Se registró un número indeterminado de apariciones de adenoma vaginal en muchachas de 14-22 años, cuyas madres habían recibido tratamiento con dietilstilbestrol (DES) en el primer trimestre de gestación para evitar el aborto espontáneo.
- 1970-2000 **Costa Rica, Costa de Marfil, Ecuador, Filipinas, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, República Dominicana, etc.** Se calcula que unos 50.000 trabajadores agrícolas, principalmente en cultivos de bananas, fueron afectados por el uso del insecticida (nematocida) DBCP (1,2-dibromo-3-cloropropano), más de 20 años después de haberse prohibido en EE UU. Se demostró (mediante espermiograma) la inducción de esterilidad y trastornos psíquicos consecuentes, y se le atribuyeron tumores, ceguera, atrofia muscular, diabetes, etc., con correlación entre las patologías y el tiempo de exposición.
- 1975 **Afganistan.** Treinta y cinco mil personas se intoxicaron por alimentos contaminados por *Heliotropium popovi*, que contiene alcaloides pirrolizidínicos, causantes del síndrome veno-oclusivo.
- 1976 **Italia,** comarca de Seveso. Escape de tetraclorodibenzo-p-dioxina de una fábrica de productos farmacéuticos que estaba preparando triclorofenol. Se produjo un número no bien conocido de intoxicaciones (más de 5.000) de diversa gravedad y evolución, y se autorizó la provocación de abortos por temor a las posibles teratogénesis.
- 1976 **Diversos países.** Numerosos pacientes con uremia elevada, sometidos a hemo-
- diálisis presentaron un síndrome neurológico progresivo y letal conocido como demencia dialítica, con alteraciones del habla, convulsiones y demencia que se supuso una intoxicación por acumulación tisular, especialmente en el cerebro, de aluminio presente en los líquidos de la diálisis o de preparados antiácido para vía oral con hidróxido de aluminio, elemento que se consideraba prácticamente inocuo. Requirió que los protocolos de diálisis incluyeran estrictos controles del agua.
- 1977 **India.** 268.000 neurointoxicaciones y porfirias registradas, consecuentes al consumo de harinas procedentes de granos tratados con el fungicida hexaclorobenceno. Ya en 1956 se habían registrado intoxicaciones similares en Turquía, y posteriormente casos aislados en diferentes países, de niños intoxicados por este producto añadido al polvo de talco; ello dio lugar a la prohibición de este aditivo en cosméticos.
- 1977 **Los Ángeles, EE UU.** Seis millones de automóviles y la industria de la zona lanzan al aire diariamente 700 toneladas de contaminantes, principalmente óxidos de nitrógeno (NO_x), ozono (O₃) e hidrocarburos que, al reaccionar por la actividad lumínica, constituyen lo que se denominó *smog fotoquímico*.
- 1978 **Extremadura,** España. Se produjeron unas 200 intoxicaciones con varias muertes, a consecuencia del error en la etiqueta de un envase que decía citrato sódico en lugar de arseniato sódico, y que se adicionaba a un vino para controlar su acidez. La causa fue descubierta por el Servicio de Análisis Inorgánico del Instituto de Toxicología de Sevilla.
- 1978 **Jonestown,** Guayana. Se produjo un suicidio colectivo de 900 personas con más de 200 niños, incluyendo el líder de una secta norteamericana, mediante ingestión de un preparado con cianuro
- 1980 **Buenos Aires.** Los pediatras diagnostican varios casos de acrodinia (enfermedad multiorgánica, que se manifiesta por parestesia y trastornos de la sensibilidad

9

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Recuérdese que los términos “fármaco” y “medicamento” no son exactamente sinónimos. En el Capítulo 2 se recoge que los fármacos son los productos que una vez absorbidos por un organismo, se difunden en él y le producen cambios, favorables o no. Los fármacos empleados para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades son los medicamentos.

Es interesante recordar el origen y reconocimiento de estas palabras:

- La palabra fármaco procede de la latina *pharmācum*, y esta de la griega *pharmakon*.
- Para el DRAE, fármaco es un medicamento elaborado con una molécula específica; y medicamento, del latín *medicamentum*, es una sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.

El *Diccionario panhispánico de dudas* especifica que producto farmacéutico es cada una de las drogas de origen natural (animal, vegetal o mineral), así como sus derivados, y las sustancias químicas o biológicas, aunque sean producidas por síntesis, capaces, previa adecuada preparación farmacológica y debida dosificación, de transformarse en medicamento.

Desde una óptica toxicológica, debemos considerar las interacciones que pueden producirse entre: medicamentos-medicamentos, medicamentos-hier-

bas medicinales, medicamentos-alimentos, medicamentos-alcohol, medicamentos-contaminantes, alimentos-alimentos, alimentos-alcohol, alimentos-contaminantes, alimentos-aditivos alimentarios, etc., y también entre medicamentos absorbidos por pacientes que sufren determinadas patologías (Tabla 9.1).

De una forma empírica, retrospectiva, se han ido conociendo casos en los que la actividad de un fármaco resulta modificada por la administración, más o menos simultánea (concomitante), de otro, o por la intervención de agentes físicos como temperatura, vibraciones, sonido, etc. (Capítulo 8).

Las interacciones entre fármacos se definen como los cambios que se producen en los efectos de una sustancia como consecuencia de la absorción anterior, simultánea o posterior de otra sustancia con actividad farmacológica, incluso de un componente de la dieta.

Ciertamente, dos o más xenobióticos absorbidos simultáneamente pueden actuar de forma independiente, sin interferirse entre sí, pero continuamente se conocen ejemplos de que la coincidencia puede dar lugar a aumento de los efectos incluso con aparición de respuestas tóxicas o, por el contrario, disminución de la respuesta.

Según se sabe, las interacciones, tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico, pueden producirse en cualquiera de los procesos de absorción, distribución, acción sobre los receptores, metabolismo y excreción. El resultado puede ser

Tabla 9.1. Ejemplos de incompatibilidades entre medicamentos y con enfermedades.

Medicamentos	Incompatibles	Patologías
antiácidos	fenitoína	
antagonistas H ₂ (cimetidina)	teofilina warfarina	
antieméticos	sedantes	
antihistamínicos	antidepresivos hipotensores sedantes	glaucoma hipertrofia prostática asma
antitusígenos	sedantes	glaucoma hipertrofia prostática
broncodilatadores		hipertensión diabetes trastornos de tiroides hipertrofia de próstata
descongestionantes nasales estimulantes		diabetes nerviosismo irritabilidad arritmias hipertensión
hipnóticos	sedantes	bronquitis crónica enfisema glaucoma hipertrofia prostática
laxantes		insuficiencia renal afección gástrica náusea o vómito trastornos de tiroides hipertrofia de próstata
reemplazantes de nicotina	antidepresivos antiasmáticos chicle con nicotina tabaco	hipertensión arterial trastornos cardíacos

(*) Cuando el laxante contiene fosfatos, potasio o magnesio.
Modificado de Council on Family Health y U.S. FDA, 2006.

beneficioso en algunos casos, pero también puede ser perjudicial para el individuo; esto depende no solo de las sustancias en sí, sino de las distintas especies y de los mismos individuos.

Desde el punto de vista práctico, los fenómenos de interacción pueden ser beneficiosamente aprovechados para forzar los efectos terapéuticos, pero también pueden dar lugar a numerosos accidentes tóxicos. Por ello las autoridades sanitarias prohíben cada vez más la asociación de medicamentos.

En definitiva, resumiremos que las interacciones pueden dar lugar a:

- a. aumento de los efectos tóxicos,
- b. aumento de la actividad terapéutica,
- c. disminución de la actividad terapéutica o alimentaria.

En los últimos años ha aumentado el número de tales interacciones por diversas razones, como pueden ser el creciente aumento de la medicación y, especialmente, de la automedicación, así como la proporción de personas de edad avanzada, más sensibles, y también a otros factores (Ruíz, 2021), entre los que deben considerarse:

Factores dependientes del fármaco

- Margen terapéutico estrecho: ocurre cuando la diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es pequeña. Es el caso con la digoxina, teofilina, litio, anticonceptivos.
- Curva dosis-respuesta acentuada: pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en la concentración plasmática del fármaco.
- Metabolismo hepático saturable: por encima de determinada dosis la capacidad de metabolizar el fármaco está muy disminuida.
- Administración de varios fármacos simultáneamente: la incidencia de interacciones aumenta unas 3-4 veces al incrementar de 1 a 6 el número de fármacos absorbidos.
- Productos con elevada fijación a las proteínas plasmáticas, lo que puede originar competición con otros fármacos.
- Fármacos que aceleran o retardan el metabolismo de otros, lo que puede permitir un acortamiento o un alargamiento del tiempo de acción de aquellos.

Como ejemplo de los medicamentos de este grupo, podemos citar al trihexifenidilo. Se trata de una amina terciaria que penetra fácilmente en el cerebro y actúa como agente anticolinérgico; se une a los receptores muscarínicos M2, bloquea al Sistema Nervioso Parasimpático y relaja la musculatura lisa, con efectos parecidos a la atropina; se utiliza en el tratamiento del Parkinson.

Factores dependientes del paciente

Los grupos de pacientes más frecuentemente objeto de estas interacciones son los recién nacidos, ancianos, enfermos crónicos y cancerosos, con afectación de las funciones hepáticas o renales, la resistencia a la insulina, la obesidad etc., y obviamente los abusadores de alcohol y toxicómanos.

Las causas más frecuentes son:

- La automedicación, errores en el cumplimiento de la medicación o ser objeto de prescripciones por distintos médicos.
- Patologías del paciente, como las enfermedades agudas (insuficiencia cardíaca, anemia grave, crisis asmática) o crónicas (diabetes, hipertensión, arritmias, depresión, epilepsia).
- Pacientes con hipofunciones endocrinas, trasplantados, etc., cuya enfermedad requiere esencialmente un determinado tratamiento farmacológico.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática graves que tienen alteradas las vías de eliminación de los fármacos.

Un procedimiento para el estudio de la interacción de los medicamentos es el método isobolográfico ideado por Loewe. En unos ejes de coordenadas se marcan las dosis administradas de cada uno de los productos, y se señalan las mezclas que dieron lugar a una determinada respuesta tóxica o la muerte (DL50, por ejemplo); uniendo los puntos se obtendrá una línea representativa de las proporciones más perjudiciales (Figura 9.1).

Una interesante *web* de consulta sobre las interacciones potenciales de un medicamento con otro es la denominada *Atlas*, que puede verse en: www.iqb.es/cbasicas/farma/farma/atlas, accesible también a través de la página <http://busca-tox.com>.

Entre los factores ya aludidos que favorecen la aparición de interacciones, deben destacarse:

- Edad:
 - Ancianos: numerosos factores de la fisiología humana que varían con la edad; así ocurre con el metabolismo hepático, el funcionamiento renal, la transmisión nerviosa o el funciona-

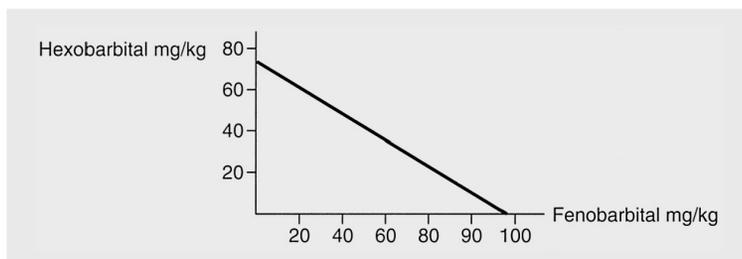


Figura 9.1. Proporciones conjuntas de mayor toxicidad.

miento de la médula ósea, que disminuyen con la de edad. Además, en los ancianos hay una disminución sensorial y sensitiva, que favorece los errores a la hora de la administración de los fármacos.

- Niños: tardan varios años en disponer del suficiente bagaje enzimático para metabolizar determinados medicamentos.
- Sexo: las diferencias hormonales influyen tanto en la respuesta de los receptores biológicos como en las biotransformaciones.
- Factores genéticos: los genes, al ser responsables de la síntesis de enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos, principalmente de las isoenzimas del citocromo P450, cuyos valores varían entre individuos de distintas razas, pueden experimentar diferencias en dicho metabolismo y sufrir mayor o menor predisposición para las interacciones farmacológicas y de sus efectos adversos.
- Enfermedades hepáticas o renales: cuyas alteraciones funcionales pueden modificar significativamente los valores en sangre de fármacos que se metabolizan en el hígado y/o se eliminan por el riñón, normalmente aumentándolos.
- Otras diversas patologías graves pueden también provocar interacciones
- Otros factores intrínsecos al individuo, como estilo de vida, obesidad, resistencia a la insulina, etc. que favorezcan la producción de radicales activos de oxígeno (ROS).
- Polimedicación: Pacientes que toman numerosos medicamentos tienen más posibilidad de que algunos de ellos puedan interactuar entre sí.

Los tres mecanismos fundamentales que originan la interacción de los fármacos son:

1. *Interacción fisicoquímica*, en la que dos o varios fármacos reaccionan entre sí produciendo su neutralización, o inactivación, insolubilización o precipitación, con anulación de su efecto, normalmente porque impiden la absorción, o bien

porque dan lugar a nuevas sustancias con efecto diferente.

2. *Interacción farmacocinética*, en la que un fármaco modifica la concentración tisular que normalmente debería alcanzar otro al interferir en cualquiera de las fases cinéticas.

3. *Interacción farmacodinámica*, cuando un fármaco disputa a otro el receptor, modifica la sensibilidad de este, o actuando sobre distinto receptor, aumenta o disminuye el efecto del primero.

INTERACCIÓN FISICOQUÍMICA

También recibe el nombre de *interacción galénica*, porque es la que ocurre cuando en una jeringa o preparado se mezclan sustancias capaces de reaccionar entre sí. A veces se produce en el ambiente cuando un soluto, por ejemplo un ácido tiobarbitúrico, es insolubilizado por el carbónico del aire, o cuando los gases se neutralizan mutuamente, o cuando materia finamente pulverizada (polvo) se carga superficialmente de otra sustancia y la transporta profundamente a los alveolos en mayor cantidad a la que dicha sustancia llegaría inhalada aisladamente. La interacción fisicoquímica también puede tener lugar dentro del organismo, interfiriendo especialmente los procesos de absorción y de excreción.

Como ejemplos tenemos las reacciones de los antiácidos, como el hidróxido de magnesio o el trisilicato de aluminio, que forman complejos con las tetraciclinas disminuyendo su biodisponibilidad hasta un 75%. O los iones de calcio, incluso de la leche, con diversos fármacos, etc.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Las interacciones farmacocinéticas ocurren cuando los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación de un medicamento son alterados por otro administrado de forma coincidente y no necesariamente de forma simultánea. El resultado de este tipo de interacciones puede ser un aumento o bien una disminución de las concentraciones plasmáticas de uno de los fármacos, lo que puede dar lugar a la aparición tanto de toxicidad como de ineficacia terapéutica.

Son muy complejas y pueden ocurrir en todos los pasos cinéticos, como veremos a continuación:

Influencias sobre la absorción

Sabemos (Capítulo 3) que desde el estómago no se realiza absorción en grado significativo más que de productos de carácter ácido. Las drogas básicas y las sustancias que requieren transporte activo no se absorben a través de la mucosa gástrica, sino en el intestino delgado. Solo un 20% del alcohol ingerido pasa a la sangre desde el estómago.

Por ello, la velocidad de vaciamiento gástrico puede ser un factor limitante en la absorción de los fármacos. El efecto de muchos fármacos puede estar disminuido, e incluso abolido, cuando se ingieren con alimentos, porque estos retrasan el vaciamiento gástrico. Por el contrario, el efecto y la toxicidad son incrementados cuando se administra una disolución del producto con el estómago vacío.

Las sustancias (Tabla 9.2) que inhiben el vaciamiento gástrico retrasan su propia absorción y la de otros fármacos ingeridos simultáneamente; este es el caso de los alcoholes, la aspirina, los anticolinérgicos (como atropina), opiáceos (codeína, morfina), benzodiazepínicos, antihistamínicos, cloroquina, etc., que también enlentecen el tránsito o movilidad intestinal. Por el contrario, el barbitúrico, que individualmente no afecta al vaciamiento, al coincidir con la aminopirina, neutraliza el efecto retardador de esta.

La coincidencia en el estómago de más de una sustancia puede dar lugar a formas de la antes citada interacción fisicoquímica.

Así, los iones calcio, aluminio, hierro y magnesio forman derivados insolubles con las tetraciclinas, e inhiben el paso a la sangre (interferencia por la leche o los antiácidos).

La presencia de los citados iones en los medicamentos antiácidos interfiere la absorción de otras muchas drogas; veamos unos ejemplos:

- El *pentobarbital* forma un complejo con el Al y el Mg, con disminución del tiempo de sueño; el complejo es reversible y la excreción es independiente, pero evita mayores niveles en sangre.
- La *sulfadiazina*, en forma de sal sódica, también es retrasada por los alcalinizantes en su paso a la sangre, pero en forma de ácido libre no es afectado por el hidróxi-

Tabla 9.2. Factores que influyen en la tasa de vaciamiento gástrico

	Vaciamiento gástrico	
	Acelerado	Retrasado
1. Factores fisiológicos		
Líquidos	+	
Sólidos		+
Ácido		+
Grasa		+
Presión osmótica aumentada		+
Aminoácidos		+
Distensión gástrica	+	
Gastrina		+
Secretina		+
Colecistocinina		+
Glucagón		+
Postura (decúbito o lateral derecho)	+	
Densidad de la energía de la comida	+	
2. Factores farmacológicos		
Fármacos anticolinérgicos:		
atropina		+
propantelina		+
tríclicos		+
trihexifenidil		+
nitrate de metilatropina		+
Fármacos bloqueantes:		
ganglionares:		
hexametonio		+
Analgésicos narcóticos:		
morfina		+
petidina		+
diamorfina		+
pentazocina		+
Otros:		
Isoniazida		
Nitrato sódico		
Cloroquina		+
Alcohol		+
Sulfosuccinato de dioctil sódico	+	
Fenitoína	+	
Metocloropropamida	+	
Reserpina	+	
Anticolinesterásicos	+	
Bicarbonato sódico	+	
Hidróxido de aluminio		+
Hidróxido de magnesio		+

do de aluminio. Esto sugiere que el fenómeno se debe aquí a la solubilidad de la sulfadiazina, que se incrementa en medio ácido y disminuye cuando este es neutralizado por el hidróxido.

- La *quinina* y otros alcaloides son muy poco solubles a pH altos; los alcalinos los precipitan.
- La *isoniazida*, a pesar de que su absorción se realiza en el intestino delgado, y nada en el estómago, también es retrasada por los antiácidos.
- La *ampicilina*, al ser un antibiótico de corta vida media, debido al retraso de su absorción por los antiácidos, especialmente por los aluminicos, disminuye considerablemente su efectividad.

En general, los medicamentos antiácido por su carácter alcalino, al aumentar la fracción no ionizada de los fármacos de carácter básico, como el diazepam, aceleran la absorción de estos.

También forman agregados moleculares que retrasan la absorción las mucinas, aspirina, glutetimidina, meprobamatos y las sustancias que regulan la liberación entérica de medicamentos.

Otro tipo de interacciones en la absorción consiste en la afectación de enzimas que intervienen en el transporte de las sustancias a través de la pared intestinal. Así, la difenilhidantoína inhibe la enzima fólicorreductasa que hidroliza el ácido fólico, paso necesario para que este pueda ser absorbido.

Algunos antihistamínicos son biotransformados en la mucosa intestinal mediante oxidación por el CYP450, que puede ser inhibido por la eritromicina; por ello, en algunos individuos la administración de este antibiótico supone la absorción de mayor dosis del antihistamínico y riesgo de una arritmia cardíaca fatal.

La movilidad del intestino y, consecuentemente, el vaciamiento del estómago y el tránsito de los alimentos por el tubo gastrointestinal es enlentecido por numerosas sustancias (Tabla 9.2): opiáceos, sedantes, anticolinérgicos, antihistamínicos, el etanol y los alimentos grasos (sobre estos dos últimos, véanse sendos apartados más adelante).

Algunas sustancias intervienen mediante un mecanismo de intercambio iónico; así, la colestira-

mina y el colestipol, resinas de intercambio aniónico utilizadas para disminuir el colesterol sanguíneo, se fijan a moléculas ácidas y neutras, como los digitálicos, anticoagulantes orales, fenilbutazona tiroxina, clortiazida, etc., formando macromoléculas no absorbibles, interrumpiendo, incluso, el ciclo enterohepático. También afectan a este ciclo el fenobarbital y la carbamazepina.

En resumen, entre las interacciones que afectan la absorción, podemos distinguir las que producen:

- a. Variaciones de pH que, al modificar la proporción de fármaco no-ionizado, repercuten en su paso a través de la mucosa.
- b. Modificaciones en la membrana, de tipo histológico (erosión, engrosamiento, desecación, etc.) o de tipo metabólico (enzimático), que alteren la difusión a su través. Esto es válido tanto para el tracto gastrointestinal como para el pulmón y la piel.
- c. Alteraciones de la velocidad de vaciamiento gástrico y de la motilidad intestinal, que afectan el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa absorbente duodenal.
- d. Formación intraluminal de derivados insolubles, quelatos o complejos no absorbibles.

En definitiva, las interacciones en la absorción afectan tanto la velocidad de entrada a la sangre como la cantidad total de fármaco en esta (biodisponibilidad), y las repercusiones de ambos parámetros serán diferentes según que el fármaco sea de corta o de larga vida media.

Así, cuando se aumenta la velocidad de absorción de un medicamento de vida media corta, se consiguen mayores niveles hemáticos y mayor efecto; igualmente, cuando se aumenta la biodisponibilidad de un fármaco de vida media larga, se eleva el riesgo más que con los fármacos de vida corta.

Interferencias en la distribución

La mayoría de los fármacos son transportados por la sangre en forma de complejo con la albúmina, las glucoproteínas y las lipoproteínas, pero hay sustancias con gran afinidad por estas que desplazan a aquellas de sus uniones. El ácido acetilsalicílico, por ejemplo, no solamente realiza este efecto,

sino que además acetila la proteína, y esta albúmina acetilada presenta aún menor afinidad por otros fármacos.

En los últimos años han alcanzado gran interés algunos transportadores de fármacos como las llamadas *P-glicoproteínas* (P-gp), y entre ellas las conocidas como MDR1, MDR2 y MDR3, así como las transportadoras de aniones orgánicos (OAT), de cationes orgánicos (OCT), de polipéptidos (OATP), las denominadas *proteínas asociadas a resistencias multidrogas* (MRP), *proteínas resistentes de cáncer pulmonar* (BCRP), etc., cuya síntesis puede ser inducida o inhibida por la presencia de otros fármacos. Actualmente se sabe que fármacos como: ciclosporina, ketoconazol, quinidina, reserpina, rifampina, ritonavir, verapamilo, etc. son inhibidores competitivos del transporte hemático de colchicina, digoxina, fexofanadina, vincristina, etc.

Muchos fármacos también se unen a macromoléculas que no tienen actividad como receptores, de forma que el xenobiótico queda como “no biodisponible”. Sin embargo, la posterior llegada de un segundo fármaco con mayor afinidad por la macromolécula puede dar lugar a la liberación del primero, que pasa a su estado libre, de forma que la macromolécula ha actuado como un reservorio transitorio. Así, la fenilbutazona puede desplazar a salicilatos, penicilina, sulfonamidas, warfarina, etc.; aunque la mayoría de las veces la efectividad del fármaco desplazado no es muy importante, los que se unen en gran proporción a las proteínas pueden poner en riesgo al individuo, como ocurre con la warfarina que se retiene en el 99% de su dosis y su brusca liberación puede provocar hemorragias; por esta razón, la fenilbutazona se utiliza cada vez menos como antiinflamatorio.

Como consecuencia de todo esto, algunos xenobióticos pueden ser desplazados y no ser transportados, mientras que otros, al ser liberados violentamente en las proximidades de los receptores, se comportarán como si sus dosis hubieran sido mayores, y pueden provocar intoxicaciones (Tabla 9.3).

Destaquemos por su importancia los choques hipoglucémicos, observados tras la administración de distintos productos a enfermos tratados con hipoglucemiantes orales, y los trastornos tóxicos producidos por la misma razón a los epilépticos sometidos a tratamiento con difenilhidantoína cuando

absorben otro fármaco, por ejemplo, ácido acetilsalicílico o pirazolona.

Tabla 9.3. Interacción de drogas a nivel hemático. Factores de desplazamiento 10^{-6} .

Fármaco	Desplazantes		
	Ácido salicílico	Probenecid	Piramidón
Clordiazepóxido	9,23	19,01	15,4
Meprobamato	436	2.614	2.119
Insulina	1,89	3,92	3,17
Levopromazina	3,36	6,94	5,62
Imipramina	98,2	202	164
Difenilhidantoína	219	452	366
Anfetamina	40	84,3	68,3
Litio	neg.	neg.	neg.
Estradiol	neg.	neg.	neg.
Tolbutamida	1.022	2.111	1.710
L-Dopa	721	neg.	1.207
Clorpromazina	neg.	89,6	72,6
Mefobarbital	454	938,8	760

Ahora bien, parece que las interacciones por desplazamiento que tienen más trascendencia clínica son las que afectan a fármacos que están fundamentalmente circulantes porque tienen un volumen de distribución pequeño; efectivamente, los que poseen un gran volumen de distribución se hallan repartidos por todo el organismo, con solo una pequeña fracción en la sangre, por lo que las interacciones no liberan gran proporción del fármaco.

Por esta razón, también afectan la distribución los fármacos que modifican la proporción de agua corporal, porque alteran el volumen de distribución. Así los diuréticos aumentan la acción de muchos medicamentos (como el efecto hipotensor de los vasodilatadores), o, por el contrario, la disminuyen los que retienen agua (como fenilbutazona, indometacina, etc.).

Afortunadamente, el fenómeno de la interacción por desplazamiento es temporal, porque el xenobiótico en forma libre es más fácilmente metabolizado y excretado.

En cuanto a los desequilibrios electrolíticos, puede señalarse, como ejemplo, que la pérdida de ion sodio producida por los diuréticos se acompa-

ña de retención de litio, incrementándose el riesgo en el tratamiento por este.

Interacciones en la biotransformación

Esta importante faceta de la interacción es suficientemente estudiada en el tema de las inducciones e inhibiciones enzimáticas. Cuando se modifica el metabolismo de un fármaco, por ejemplo, acelerando su transformación en un metabolito activo, el efecto será mayor, o al contrario (Tablas 5.3, 5.4, 9.4, 9.5, 9.6, 9.9 y 9.10).

Tabla 9.4. Fármacos que modifican el metabolismo de otros.

Fármaco	Efecto del otro
Barbitúricos	+++
Etanol	+
Óxido de nitrógeno	+
Halotano	+
Éter	+
Coramina	+++
Anfetaminas	0
Difenilhidantoína	+++
p-metadona	+++
Trimetadona	0
Meprobamato	++
Clorpromacina	++
Clordiazepóxido	+
Tolbutamida	+++
Carbutamida	++
Fenilbutazona	+++
Aminopirina	+
Morfina	-
Aspirina	0
Clordano	++++
DDT	++++
Dieldrín	+++
Testosterona	++
Cortisona	+
Prednisolona	+
Progesterona	+
Estradiol	-

El metabolismo de los xenobióticos puede afectarse la acción de otro que inhiba o estimule su biotransformación.

Tabla 9.5. Fármacos cuya biotransformación a metabolitos activos es estimulada por otros fármacos.

Fármaco	Metabolito
Alprenolol	4-hidroxiaprenolol.
Carbamazepina	10,11-epóxido de carbamazepina.
Ciclofosfamida	4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida.
Fenacetina	Paracetamol (acetaminofeno).
Fenilbutazona	Oxifenbutazona.
Fenproporex	Anfetamina.
Imipramina	Desimipramina.
Paratión	Paraoxón.
Primidona	Fenobarbital.
Propranolol	4-hidroxiopropranolol.

(Según Flórez J. *Información Terapéutica de la Seguridad Social*. INS, 1991, vol. 5, núm. 1.)

Tabla 9.6. Inhibición metabólica que incrementa la actividad clínica.

Fármacos cuyo metabolismo es inhibido	Inhibidores
Alcohol etílico	Disulfiram Cloranfenicol Clorpropamida Metronizadol
Anticoagulantes (warfarina, dicumarol)	Alcohol (agudo) Alopurinol Cloranfenicol Co-trimoxazol Disulfiram Fenilbutazona y Oxifenbutazona (1) Metronizadol
Azatioprina y 6-mercaptopurina Difenilhidantoína	Alopurinol Alcohol (agudo) Cloranfenicol Dicumarol Feniramidol Fenilbutazona Isoniazida
Hipoglucemiantes orales	Cloranfenicol Dicumarol Fenilbutazona y Oxifenbutazona (1) Sulfafenazol
Isoniazida	Cloranfenicol

(1) También desplazan sitios de fijación a proteínas.
(Según Flórez J. *Información Terapéutica de la Seguridad Social*. INS, 1981, vol. 5, núm. 1.)

Si se produce inhibición, la vida media del primero quedará ampliada, y con ello su efecto. El disulfiram inhibe a la enzima aldehidodeshidrogenasa (ALDH), por lo que retrasa el metabolismo de acetaldehído, fenitoína, etc. Así ocurre también después de la administración de vacunas o de interferón, que disminuye transitoriamente la formación de citocromo P-450, y con ello la biotransformación y eliminación de numerosos xenobióticos que pueden alcanzar concentraciones tóxicas. Efectivamente, la síntesis de miembros de la amplia familia de enzimas del CYP, consecuente a la variedad de genotipos existentes (polimorfismo genético), suele experimentar inhibiciones o inducciones por la presencia de diversos fármacos, lo que modifica su frecuente participación en la biotransformación de otros xenobióticos, como, por ejemplo la rifampicina, que actúa de inductor en la biotransformación oxidativa de estatinas, omeprazol, sildenafil, tolbutamida, triazolam, warfarina, etc. Las estatinas, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A reductasa, enzima clave en la síntesis del colesterol, son ampliamente usadas para disminuir el colesterol plasmático con gran efectividad. Pero se ha visto que cuando se combinan con múltiples fármacos (fibratos, ciclosporinas, antifúngicos azoles, antibióticos, macrólidos, verapamilo, amiodarona, alcohol, etc.), con los que compite por los CYP para su biotransformación y eliminación, actúan como miocitotóxicos y hepatotóxicos; sobre la fibra muscular producen necrosis, fragmentación y rabiomólisis, con fulminante y masiva destrucción de músculo esquelético, que libera mioglobina en enorme cantidad, conducente a fallo renal y posibilidad de muerte (Maiques, Franch y Fluixa, 2004).

En ocasiones, un compuesto inhibe las enzimas metabolizantes de otro, como el dicumarol, que inhibe la hidroxilación del fenobarbital, o el dicumarol, la iproniacida, fenilbutazona, p-aminosalicílico, disulfiram, etc., que inhiben la p-hidroxilación de la difenilhidantoína. Esta misma hidroxilación es inhibida por el propio metabolito, lo que también ocurre en otros compuestos, para los que la velocidad de biotransformación disminuye al elevarse la concentración de sus metabolitos.

Los flavonoides presentes en el pomelo (toronja), o el alcohol etílico en consumo crónico son inhibidores enzimáticos, mientras que el benzo-

pireno en las carnes asadas, la mostaza, etc., son inductores.

En el pomelo hay un inhibidor del CYP3A4, que interviene también en la biotransformación del anticoagulante warfarina y del antiolesterolémico atorvastatin, lo que incrementa considerablemente la biodisponibilidad y riesgo tóxico de ambos.

Otro mecanismo de interacción es el de la coincidencia de inhibidores enzimáticos, por ejemplo, de la MAO, en individuos que reciben tales fármacos y conjuntamente ingieren quesos viejos, algunos tipos de vinos (*chianti*), hígado de pollo, etc. (que poseen tiramina), o chocolates, plátanos, hidrolizados de levaduras, etc., que contienen aminas tipo dopa, serotonina, etc., o vinos tintos y cervezas con alto contenido en histamina.

Cuando el medicamento inhibe a las aminooxidasas, la suma de los neurotransmisores fisiológicos y de los liberados por las aminas de los alimentos, ninguno de los cuales pueden destruirse, puede alcanzar valores que provocan hipertensión arterial, con riesgo grave de hemorragias internas.

Las inhibiciones poseen un carácter muy selectivo, y se producen preferentemente sobre determinadas isoenzimas dentro de una familia de enzimas o sobre alguna de las actividades que catalizan dichas enzimas; por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), como el euforizante fluoxetina, son esencialmente inhibidores del CYP2D6, mientras que el inmunosupresor ciclosporina y el antibacteriano eritromicina lo son del CYP3A4. Estos efectos se tienen en cuenta al desarrollar nuevos medicamentos, como ha ocurrido con el bloqueador de los receptores de H₂ ranitidina, que sustituyó a la cimetidina inhibidora de isoenzimas CYP y evitar interacciones.

Dos compuestos que deban ser metabolizados por el mismo mecanismo verán aumentada su vida media si se absorben simultáneamente, al competir ambos por las mismas enzimas metabolizantes; esto ocurre con el alcohol y la tolbutamida, por ejemplo.

Si se estimula el metabolismo, se podrán obtener metabolitos activos, con lo que el efecto será mayor o diferente, o metabolitos inactivos y más fácilmente excretables. En el primer caso destacan por su interés los sistemas de oxidación, y en el segundo los de acetyl y glucuroniltransferasas.

En relación con la inducción de las oxidasas se tienen interesantes ejemplos. El metabolismo del p-acetamol a su derivado hepatotóxico benzoquinonimina se intensifica por el pretratamiento con fenobarbital, que induce las oxidaciones hepáticas. El fumador suele tener inducidos diversos sistemas enzimáticos a causa de la presencia de hidrocarburos aromáticos policíclicos en el humo, por lo que requiere incrementos de las dosis de algunos medicamentos (el 50% para la teofilina) para obtener el efecto deseado.

Son ejemplos conocidos la disminución de los efectos de los cumarínicos, difenilhidantoína, anti-conceptivos, etc., cuando se administran junto con barbitúricos.

Un enfermo que recibe barbitúricos, y a quien se controla el tiempo de hemorragia mediante análisis y dosificación de dicumarol, precisa mayores dosis de este que otra persona que no tome barbitúricos, pero si en un momento dado se suprime el barbitúrico, puede sobrevenir grave hemorragia por exceso del cumarínico.

Además del barbitúrico, son inductores del CYP450 los antiepilépticos carbamazepina y fenitoína, el antibiótico rifampicina y algunos esteroides cuya administración acorta la duración de la acción e intensidad de otros medicamentos que sean sustratos de la enzima inducida. Algunos xenobióticos, como el etanol, pueden actuar de forma bifásica: durante la intoxicación aguda inhiben el CYP, pero en el consumo crónico lo inducen, lo que aunque no tiene gran relevancia en el metabolismo del alcohol, realizado fundamentalmente por la alcohol deshidrogenada, disminuye el efecto de anticoagulantes o barbitúricos metabolizados por la misma isoenzima; por estos motivos, dosis hipnóticas de barbitúricos son poco efectivas en el alcohólico sobrio pero muy activas en el borracho.

La isocarboxácida y otros IMAO no solo inhiben la MAO, sino que sensibilizan los receptores de los simpatomiméticos, razón por la cual las dosis adicionales de estos pueden desencadenar trastornos.

Muy graves e interesantes son el síndrome serotoninico, el síndrome maligno por neurolépticos y el de hipertermia maligna (véase Capítulo 16).

Con las catecolaminas y aminas biógenas se presentan variados fenómenos de interacción. Si en

un individuo que ha sido tratado con reserpina hasta producirle hipotensión, se trata de superar esta con noradrenalina, puede originarse una hipertensión. La causa está en que la reserpina bloquea los lugares de inactivación de la noradrenalina, por lo que su nivel en sangre se elevará mucho. Por la misma razón los tricíclicos junto con las anfetaminas producen graves crisis de hipertensión. Es sabido que el disulfirán (antabús) interrumpe el metabolismo del etanol; igualmente prolonga la vida media de la difenilhidantoína.

Interacciones en la excreción

Los laxantes y aceleradores del tránsito intestinal reducen la absorción, mientras que los sedantes, al producir estreñimiento, aumentan la posibilidad de absorción.

El primer efecto es aplicado en el tratamiento de las intoxicaciones agudas en que se provoca el vaciado e incluso el lavado gastrointestinal.

Los mecanismos de excreción (tanto por vía biliar como renal) que se pueden afectar por la interacción son el *transporte activo* y la *difusión pasiva*.

Mediante el transporte activo los fármacos se excretan a los canales biliares y a los túbulos renales, gracias a un sistema de transporte que puede ser común para varios fármacos en general de carácter ácido. Así un fármaco puede bloquear la excreción renal del otro, mediante competencia con el mismo sistema de transporte para la secreción tubular. Esto provocará el incremento de la vida media del otro fármaco con posibilidad de presentación de fenómenos tóxicos (Tabla 9.7).

Así, el medicamento antigotoso (uricosúrico) probenecid compite con otros medicamentos en el proceso de secreción tubular, lo que puede incrementar los efectos tóxicos de otros fármacos al retrasar la eliminación de los mismos, pero esa competencia puede ser aprovechada en terapéutica; por ejemplo, en el tratamiento de infecciones resistentes, el probenecid puede disminuir la eliminación de penicilina administrada conjuntamente y favorecer el mantenimiento de altos niveles hemáticos del antibiótico. Por el contrario, diuréticos que son secretados por el túbulo renal pueden interferir en la eliminación de ácido úrico, y contribuir a la aparición de gota.

Tabla 9.7. Interacciones por interferencia en el transporte activo en el túbulo renal.

El transporte y eliminación de	Es inhibido por:
Clorpropamida	Fenilbutazona Dicumarol
Metotrexato	Salicilato Probenecid Sulfamidas
Penicilinas	Probenecid Sulfimpirazona Indometacina
Furosemida	Probenecid
Sulfimpirazona	Probenecid
PAS	Probenecid
Gentamicina	Furosemida
Cefaloridina	Furosemida
Fármacos urosúricos	Salicilatos (pequeñas dosis)
Tiacidas y furosemida	Fenilbutazona Indometacina

(Según Flórez J. *Información Terapéutica de la Seguridad Social*. INS, 1991, vol. 5, núm. 1.)

Similarmente, el bloqueo del mecanismo de re-sorción tubular aumentará la excreción urinaria, disminuyendo la efectividad. Este efecto será producido por todas las sustancias diuréticas (por ejemplo, el alcohol), cualquiera que sea su lugar de acción.

Algunas veces, las modificaciones de la excreción son debidas a trastornos mucho más simples, como puede ser el cambio de pH. A un pH ácido los productos ácidos no estarán ionizados y serán retenidos por el túbulo, mediante un proceso de retrodifusión pasiva, mientras que al alcalinizar se forzará la eliminación (caso de los barbitúricos).

El fenómeno inverso ocurrirá con las sustancias de carácter básico. Así, los productos alcalinizantes disminuyen la excreción de aminofilina, aminopirina, penicilina, prometazina, xantinas, etc., y se potencia la acción de estas.

Estos procesos de aumento de excreción (aclaramiento) de una sustancia ácida (como salicílico o fenobarbital), al alcalinizar la orina mediante bicarbonato, antiácidos o tampones, o de una sustancia básica (como anfetaminas, efedrina, quinidina,

nicotina, etc.), al acidificar con cloruro amónico o ácido ascórbico, son aprovechables en el tratamiento de los intoxicados, pero solo son útiles en el caso de ácidos y bases orgánicas de carácter débil (ácidos de pKa comprendido entre 3 y 7,5, y bases de pKa entre 7,5-10), ya que el aclaramiento de ácidos y bases fuertes no se afecta, porque para llevarlos a la forma no-ionizada haría falta poner la orina a pH incompatibles con la fisiología.

Algunos fármacos, como el fenobarbital, elevan la excreción biliar, en parte porque aumentan la síntesis de proteínas que intervienen en el mecanismo de conjugación-excreción. Todo esto incrementará la excreción de otras sustancias.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Aparecen cuando más de un fármaco actúa sobre un mismo receptor o sobre un mismo sistema fisiológico, o funcional, y también cuando ambos fármacos actúan sobre distintos receptores para dar lugar a efectos sinérgicos o antagonísticos inespecíficos (Tabla 9.8).

Tabla 9.8. Efectos adversos debidos a interacciones medicamentosas.

Efectos	Asociaciones
Hipertensión	Inhib. MAO+tiramina (queso)
Arritmias cardíacas	Inhib. MAO+metanfetamina
Hemorragias	Warfarina+fenilbutazona Warfarina+fenilramidol
Parálisis respiratoria	Neomicina+succinilcolina Neomicina+éter
Hipoglucemia	Tolbutamida+fenilbutazona Tolbutamida+sulfisoxazol Tolbutamida+feniramidol Digital+clorotiácida Digital+reserpina Insulina+etanol

MAO : monoaminooxidasas.

IMAO: inhibidores de las monoaminooxidasas.

Tabla 9.9. Ejemplos de interacciones farmacodinámicas.

1. Efectos sinérgicos
<ul style="list-style-type: none"> • Sinergismo de suma o adición: los antibióticos gentamicina o tobramicina más cefalotina; esta es incompatible con aminoglucósidos, cimetidina, eritromicina, teofilina, metilprednisolona, etc., y produce un incremento de la nefrotoxicidad. • Sinergismo de potenciación: los antibióticos trimetoprim más sulfametoxazol: la actividad antimicrobiana resultante es superior a la suma de la de cada uno de ellos por separado.
2. Antagonismo:
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes orales y vitamina K. • El antibiótico tetraciclina junto con leche origina un complejo insoluble con el calcio de esta que impide la absorción del antibiótico.

Interferencias sobre los receptores

Cuando dos o más sustancias actúan sobre los mismos receptores (sean enzimas o membranas especializadas) pueden producirse reacciones de antagonismo o de potenciación que parece se deben a fenómenos de tipo alostérico.

No es necesario que una sustancia antagonista bloquee totalmente el receptor; basta con que, al unirse a él, se modifique su conformación espacial o los potenciales de membrana, de tal manera que se impida la posterior unión de la segunda sustancia, y se producirá el antagonismo. Estas mismas modificaciones pueden mejorar la capacidad del receptor para el segundo agente, con lo cual ocurrirá un fenómeno de sensibilización o de potenciación (los IMAO sensibilizan los receptores a los simpatomiméticos).

Ambos fenómenos se presentan con tóxicos de naturaleza, incluso, muy similar, como son los compuestos organofosforados; al actuar conjuntamente diferentes miembros de esta familia química, se produce unas veces aumento y otras disminución de toxicidad.

En clínica se aprovecha la competencia por los receptores para interferir la acción nociva de sustancias endógenas o exógenas. Así, en el primer caso podemos utilizar anticolinérgicos, antihistamínicos, antiestrogénicos, betabloqueantes, etc.,

o, en el segundo, usar atropina para controlar el síndrome muscarínico por tóxicos anticolinesterásicos (organofosfatos, prostigmina), o prostigmina en la parálisis por curare, o naloxano en la intoxicación por opiáceos (Tabla 9.10).

Algunos metales (hierro, litio, talio) enlentecen la entrada de fármacos a los órganos diana.

Interacciones funcionales

Aquí los fármacos no compiten por un mismo receptor, ni actúan sobre receptores antagónicos, sino que lo hacen sobre el mismo sistema fisiológico en forma de una interferencia de carácter funcional. Consiste en la modificación de mecanismos distintos que desarrollan efectos clínicos en la misma dirección, como los anticoagulantes orales y el ácido acetilsalicílico, que suman sus efectos contra la hemostasia, al revés que los anticonceptivos, que los restan. Igualmente, hay potenciaciones del efecto de ansiolíticos, sedantes, antihistamínicos, betabloqueantes y reserpínicos por el alcohol; en sentido contrario, la suma de efectos estimulantes de las anfetaminas, cafeína, anticolinérgicos, etc.

Los antidepresivos tricíclicos se potencian con la reserpina, porque esta libera serotonina y catecolaminas, con lo cual se alcanza considerable excitación.

En el sistema endocrino, el efecto de la insulina es aumentado por los salicilatos a grandes dosis y por los betabloqueantes, mientras que es antagonizado por los glucocorticoides, los anticonceptivos orales, las tiazidas y el diaóxido.

El diurético furosemida aumenta la nefrotoxicidad de algunas cefalosporinas, mientras que la furosemida o el ácido etacrínico aumentan la ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Interacciones de medicamentos con alimentos

Las interacciones de medicamentos con los constituyentes de los alimentos son numerosas, y aunque algunas pueden ser beneficiosas, por aumentar la biodisponibilidad o disminuir los efectos secundarios (por ejemplo, afectación de la mucosa gástrica por los AINES, o las náuseas por los estrógenos), la mayoría son perjudiciales; recordaremos las

Tabla 9.10. Potenciaciones y antagonismos de la neurotransmisión.

		SUSTANCIAS QUE:			
		Actúan sobre el receptor		Modifican las concentraciones del transmisor	
Neuro-transmisor	Receptor	Lo activan (mimetizan)	Lo inhiben	La aumentan	La disminuyen
Dopamina	Dopamina	Mezcalina Apomorfina	Fenotiazina	L-DOPA (precursor) Anfetaminas (secreción)	alfa-metil-paratirosina Reserpina (agota)
Noradrenalina	alfa	Fenilefrina	Fentolamina	Imipramina MAO Cocaína	Reserpina (agota) alfa-metil-paratirosina (seudoprecursor)
	beta	Adrenalina	Propranolol		
Serotonina	Serotonina	5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina	LSD Metisergida Difenhidramina	Tricíclicos Triptófano (precursor)	p-clorofenilamina (inhibe hidroxilación del triptófano)
Histamina	H ₁	2-metilhistamina	Dimenhidrinato	Histidina	Bromocresina
	H ₂	betazola	Cimetidina		
Acetilcolina	muscarínico (lento) nicotínico (rápido)	Pilocarpina Carbazol Nicotina	Atropina Escopolamina Propantelina Curarina Succinilcolina	Piridostigmina Organofosforados	Toxina botulínica
Encefalina	Morfina	Morfina Metadona Meperidina			

más interesantes y dedicaremos por separado un apartado especial a las interacciones con el alcohol etílico (Tablas 9.11 y 9.12).

Diversos medicamentos estimulan el apetito, como los sedantes o tranquilizantes y antipsicóticos, antihistamínicos y antiserotoninérgicos, anticonceptivos orales, corticosteroides etc., mientras que son numerosos los fármacos que lo inhiben, bien porque produzcan excitación o porque provoquen náuseas o vómitos, como son las anfetaminas y sus derivados, los inhibidores de la MAO, los estrógenos, antineoplásicos, digitálicos, L-dopa, etc.

Las dietas ricas en grasas disminuyen la absorción y eficacia de los antivirales VIH, y antibióticos como penicilina y azitromicina, y al retrasar la evacuación gástrica permiten la acción destructora de su acidez sobre la eritromicina (lo que no afecta al estolato de eritromicina ni a la claritromicina); por el contrario, favorecen la absorción de medica-

mentos liposolubles, como griseofulvina, espirolactona, nitrofurantoína, teofilina, atovaquona, etc. Las proteínas disminuyen la acción del antiulceroso sucralfato, y pueden formar complejos o quelatos con tetraciclina o fluoroquinolonas; es bien conocido que estos medicamentos también forman quelatos con el calcio de la leche y de los productos lácteos, al igual que con los antiácidos con magnesio, aluminio o calcio, cuyas absorciones deben guardar una separación de dos horas con la ingestión de alimentos. Las proteínas envejecidas presentes en alimentos madurados o fermentados, como quesos curados, embutidos, arenques, cerveza, vino tinto, etc., contienen altas proporciones de tiramina, histamina y otras aminas que pueden provocar crisis hipertensivas y hemorragias en enfermos tratados con inhibidores de la MAO, quienes no debieran ingerir tales alimentos hasta tres semanas después de interrumpida la medicación.

Tabla 9.11. Interacciones de medicamentos con alimentos.

Medicamento (nombre genérico)	Interacción con nutriente	Efectos	Recomendaciones
Acetaminofeno	Alimentos ricos en pectina (p-acetamol)	Retraso de la absorción (manzana, pera)	Tomar una hora o dos después de la comida
Acetazolamida	Lácteos, vegetales, almendras, castañas	Alcalinización de la orina, incrementa la reabsorción del fármaco	Ajustar la ingesta
Amikacina	Lácteos, vegetales, almendras, castañas Carne, pescado, crustáceos, mariscos, huevos, queso, tocino, manteca de cacahuete (maní), maíz, nueces, ciruela, pan, galletas, pastas, bizcochos	Alcalinización de la orina disminución de la actividad antibacteriana Acidificación de la orina, aumento de la actividad antibacteriana	Ajustar la ingesta
Anticoagulantes orales	Alimentos ricos en vitamina K (brócoli, coles, coles de Bruselas, espinacas, nabo, lechuga, etc.)	Antagonismo	Dieta equilibrada
Aspirina (uso crónico)	Alimentos/bebidas que contengan cafeína Jugos cítricos Alimentos en general	Gastritis Gastritis Retrasa la absorción	Limitar la ingesta de cafeína; algunos cafés descafeinados contienen sustancias también irritantes Ajustar la ingesta Con estómago delicado, tomar con un vaso de agua y con alimentos o leche
Captopril	Alimentos en general	Disminuye la absorción del medicamento	Tomar una hora antes o dos horas después de las comidas. Aumentar la ingesta de vitamina C
Carbamazepina	Alimentos en general	Incrementa la absorción del fármaco por aumento de la secreción biliar	Tomar con las comidas
Cefradina	Alimentos en general	Retrasa la absorción y reduce el pico de concentración sérica. Incrementa la acidificación del estómago con destrucción del antibiótico	Tomar con un vaso de agua una hora antes o dos horas después de las comidas. Evitar las frutas ácidas y el alcohol
Ciclosporina	Con alimentos. Leche	Aumenta la disponibilidad	Tomar con alimentos
Ciprofloxacina	Alimentos y bebidas que contengan cafeína Alimentos en general	Efectos adversos inesperados. Retraso depuración de cafeína Disminución de la absorción y del pico de la concentración plasmática	Limitar la cafeína Tomar una hora antes o dos horas después de las comidas
Clinamicina	Alimentos ricos en pectina	Forma complejos que reducen absorción	Ajustar la ingesta de esos alimentos
Clorpromazina	Té o café	10% de la droga precipita, se une o cambia en café, 90% en té	No tomar con té o café

(Continúa)

Tabla 9.11. Interacciones de medicamentos con alimentos (continuación)

Medicamento (nombre genérico)	Interacción con nutriente	Efectos	Recomendaciones
Diazepam	Alimentos. Leche	Los alimentos, en general, aumentan disponibilidad	Tomar con alimentos pero no con leche ni antiácidos
Digoxina	Alimentos ricos en fibra y pectina	Formación de complejos que reducen absorción	Separar horario de tomas
Eritromicina succinato	Alimentos en general	Mejor absorción	Debe ser tomado durante o con las comidas
Eritromicina	Alimentos en general	Disminuye absorción del medicamento, alterando el tránsito y la motilidad GI	Tomar con vaso de agua una hora antes o dos horas después de las comidas
Espirinolactona	Alimentos en general	Incrementa absorción y biodisponibilidad de la droga por solubilidad biliar	Tomar con las comidas
Fenitoína	Alimentos en general	Retrasa vaciamiento gástrico, aumenta la secreción biliar, mejorando la absorción	Tomar con las comidas
Fenobarbital	Lácteos, vegetales, almendras, castañas	Alcalinización de la orina e incremento de la reabsorción	Ajustar la ingesta de ciertos alimentos
	Dieta baja en proteínas	Inhibición actividad citocromo P-450, incremento de la duración acción	Incrementar la ingesta de proteínas
Fluorquinolonas	Alimentos diversos con cationes: Ca, Fe, Mg, Zn	Complejos que disminuyen absorción el 50%	Separar ingestas 2 horas
Griseofulvina	Alimentos ricos en grasas	Incrementa absorción y solubilidad debido al incremento de la secreción biliar	Tomar con alimentos ricos en grasas, o suspender en aceite de maíz al menos que esté contraindicado
Hidralazina	Coadministración de alimentos	Menor primer paso, por bloqueo enzimático en intestino	
Hidroclorotiazida	Coadministración de alimentos Glutamato Monosódico (MGS)	Retrasa vaciado gástrico Los efectos adversos del MSG intensificados por diuréticos. Síndrome anginoso	Tomar con las comidas Evitar productos que contengan MGS
Hierro	Almidones, clara y yema de huevo, cereales, fibra, y leche	Disminuye la absorción por formación de complejo con el nutriente	Ajustar la ingesta de aquellos alimentos Tomado con las comidas evita irritación
IMAO (fenelcina, isocarboxácida, tranilcipronina)	Alimentos envejecidos o fermentados con tiramina (quesos, embutidos, ahumados, vinos, etc)	Crisis hipertensivas	Evitar estos alimentos durante el tratamiento
Imipramina	Carne, pescado, crustáceos, huevo, queso, manteca de cacahuete (maní), maíz, tocino, nueces, ciruelas, pan, galletas, pastas, bizcocho	Acidificación de la orina, incremento de la excreción del medicamento	Ajustar ingesta de los citados alimentos

(Continúa)

Tabla 9.11. Interacciones de medicamentos con alimentos (*continuación*)

Medicamento (nombre genérico)	Interacción con nutriente	Efectos	Recomendaciones
Levodopa	Proteínas	Los aminoácidos compiten en la absorción	Separar ingesta de proteínas
Litio	Alimentos en general	Retrasa el vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito GI. Incrementa absorción	Contrarrestar el efecto laxante tomándolo al final de las comidas. Beber bastante agua al día
	Dieta baja en sal	Reducción de la excreción de litio (más del 50%) e incremento de la toxicidad	Evitar cambios sustanciales en la ingesta de sodio
	Bebidas y alimentos que contengan cafeína	Reducción de la eficacia de la droga	Limitar cafeína
Loxapina	Alimentos en general		Tomar con vaso de agua en las comidas
Metildopa	Aminoácidos neutros	Competición en penetración a barrera hematoencefálica	Ajustar la ingesta de alimentos ricos en proteínas
Metrotexato	Lácteos, vegetales, almendras, castañas	Alcalinización de la orina e incremento de la excreción	Ajustar la ingesta de alimentos
Nitrofurantoína	Alimentos en general	Retrasa el vaciamiento gástrico e incrementa la producción de bilis y aumento de la disolución y absorción	Tomar con comida
	Dieta baja en proteína, lácteos, vegetales, almendras, castañas	Alcalinización de la orina con incremento de la excreción de la droga	Ajustar ingesta de aquellos alimentos
Penicilina oral	Alimentos	Disminuyen absorción	Separar ingestas 2 horas
Propranolol	Alimentos en general	Reducción del primer paso hepático e incremento de la absorción	
Quinidina	Lácteos, almendras, castañas, etcétera	Alcalinización de la orina; incremento de la toxicidad	Ajustar la ingesta de ciertos alimentos
Riboflavina	Alimentos en general	Incremento de la absorción; retraso vaciamiento gástrico y del tránsito GI	Tomar durante las comidas
Teofilina	Dieta alta en proteínas o baja en carbohidratos	Incremento actividad del citocromo P-450; reducción vida media de la droga	Ajustar dieta
	Dieta alta en grasas	Aumento absorción y efecto	Tomar medicación 1 h antes
	Carne a la barbacoa	Aumenta metabolismo hepático/decremento de la vida media	Evitar comidas a la barbacoa
	Bebidas con cafeína	Excitación	Limitar cafeína
Tetraciclina	Lácteos y hierro	Forman quelatos, con disminución absorción	Separar ingestas 2 h
Tiamina	Alimentos en general	Disminución absorción y motilidad GI; aumenta el tiempo de tránsito	Tomar una hora o dos después de las comidas

Tabla 9.12. Interacción del alcohol etílico con los medicamentos.

Medicamentos	Efectos
Cefalosporina Cianamida Cimetidina Cloranfenicol Clorpropamida Disulfiram Griseofulvina Ketoconazol Metronidazol	Aumentan efecto del alcohol o del acetaldehído al inhibir el metabolismo de estos Síndrome conocido como <i>efecto antabús</i> o <i>disulfiram</i>
Aspirina	Lesiones en mucosa gástrica. Aumento tiempo de hemorragia. Hepatotoxicidad
Anticoagulantes Ciclosporina Clometiazol Clorpromazina Difenilhidantoína	Aumento del efecto del medicamento (inhibición de biotransformación)
Ansiolíticos (benzodiazepinas) Antihistamínicos Barbitúricos Carbamazepina Clorpromazina Opiáceos	Potencian su efecto depresor. Riesgo de depresión respiratoria
Hipotensores	Hipotensión postural
Antidiabéticos orales Penicilina Rifampicina Warfarina	El consumo crónico de alcohol induce enzimas que aumentan la biotransformación del medicamento: menor efecto; tolerancia
p-acetamol	Consecuentemente, riesgo de hepatotoxicidad por metabolito.
Alopurinol Hidralazina Hidroclorotiazida Imipramina Insulina Metrotexato	El etanol aumenta el ácido úrico en sangre Gran hipotensión. Hipotensión postural Potenciación del efecto diurético Alteración del comportamiento Severa hipoglucemia Potenciación de la hepatotoxicidad
Cocaína	Formación de etilcocaína, fuertemente hepatotóxica

Observaciones: Los efectos agudos aparecen con tomas de más de dos UBE de alcohol.
Las inducciones enzimáticas se observan en el consumo crónico de alcohol.

Los alimentos vegetales con alto contenido en vitamina K (col, remolacha, lechuga, guisantes, aguacate o té y el hígado) disminuyen la actividad de los anticoagulantes orales, como warfarina o acenocumarol. Los ajos disminuyen la acción de los inhibidores de las proteasas (antiVIH) y otros antivirales, en tanto que aumentan el efecto de los antidiabéticos orales, con riesgo de hemorragias en los que toman cápsulas de extracto de ajos. La soja anula la acción antiestrogénica del tamoxifeno,

empleado en el control del cáncer de mama, pero incrementa la toxicidad de haloperidol, warfarina, etc. El zumo de naranja, con su vitamina C, incrementa la absorción de hierro, en tanto que el pomelo (toronja), como se expone más adelante, aumenta la toxicidad, y no debe consumirse simultáneamente, de antagonistas del calcio (hipotensores), antihistamínicos y antirrechazo de trasplantes.

El regaliz, por su contenido en ácido glicirrónico, de actividad similar a la aldosterona, produce re-

tención de líquidos y de sodio, con pérdida de potasio; anula a los hipotensores diuréticos tiazídicos y betabloqueadores.

Como efectos inversos, puede consignarse que los medicamentos antiácidos disminuyen la absorción de hierro, vitaminas B₁, D y K y de ácido fólico. Y los laxantes grasos impiden la absorción de las vitaminas liposolubles, A, D, E y K y otros medicamentos lipófilos, mientras que los que contienen aluminio impiden la absorción de fosfatos y de vitamina A.

Caso particular del alcohol etílico

Especial interés, por la extensión de su consumo y por la gran cantidad de mitos que se difunden relacionados con él, presenta el comportamiento del alcohol etílico, que es muy diferente cuando ese consumo es ocasional o agudo (se considera este último cuando se ingieren más de 1-2 *unidades de bebida estándar*, UBE, de 10 gramos de etanol, cantidad media en un vaso de cerveza o de vino; los de destilados, aguardientes o licores contienen un múltiplo de ella) frente a cuando es habitual o crónico, y que puede presentarse en cualquiera de los tres mecanismos de interacción que hemos considerado (véase Tabla 9.11).

En primer lugar, la toma simultánea de alcohol y analgésicos o antiinflamatorios tipo aspirina o no esteroeideos (AINES), aumenta el riesgo de daños y hemorragias en la mucosa gástrica y duodenal. Por otra parte, como neurodepresor, el etanol enlentece el vaciamiento gástrico y la absorción de las sustancias que lo hacen en el intestino.

Si no hay incompatibilidad fisicoquímica, lo que no es frecuente porque la mayoría de los medicamentos y drogas de abuso son solubles en etanol, la ingestión de alcohol al mismo tiempo que medicamentos puede favorecer la disolución de estos, su absorción y distribución (biodisponibilidad) y su entrada en el sistema nervioso central, lo que significa un riesgo adicional de los psicofármacos, por incremento de la intensidad del efecto neurodepresor. Esta es una de las causas por las que el alcohol incrementa la acción de los psicodpresores (antihistamínicos H₁, barbitúricos, benzodiazepínicos, carbamatos, fenotiazinas, glutetimida, etc.), además de potenciarse el efecto de ambos por mecanismo sinérgico; por esta razón también

aumenta la vasodilatación y la hipotensión con nitroglicerina, betabloqueantes, etc. Por último, al ser la biotransformación del etanol más simple que la de otros compuestos, en caso de coincidencia se establece una competencia por las enzimas intervinientes, con preferencia hacia el etanol y retraso en el catabolismo de otros, que ven aumentada su permanencia ($t_{1/2}$) y también la del propio alcohol; esto ocurre con la cimetidina (anti H₂), meprobamato, p-acetamol, verapamilo, etc., y con los alimentos grasos.

El consumo ocasional o agudo puede causar la inhibición de enzimas que participan en la biotransformación de medicamentos y dar lugar a mayor tiempo de permanencia ($t_{1/2}$) y concentración hemática (biodisponibilidad) de fármacos como antihistamínicos, benzodiazepinas, ciclosporinas, clometiazol, clorpromazina, fenitoína, fenobarbital, opiáceos, etc.

Por el contrario, tanto en el consumo agudo como crónico de etanol, interactúan con la toma concomitante de los medicamentos disulfiram (Antabus®), disulfuro de bis (etiltiocarbamoilo) o cianamida cálcica (Carbimida®), también usada como fertilizante agroquímico, e inductora de efectos, por contaminación en los trabajadores expuestos, en ocasiones origen del llamado *mal del lunes*, si beben abundantemente en el fin de semana). Al ser estos productos inhibidores de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), se interrumpe la biotransformación del etanol en su primer metabolito, el acetaldehído, que se acumula y causa vasodilatación, hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, rubefacción, etc., síndrome desagradable buscado para la deshabitación de los bebedores, y que se conoce como *efecto antabus*, y se presenta también con cefalosporinas, clorpropamida, ketoconazol, nitroimidazoles, sulfonilureas etc.

El consumo simultáneo de alcohol y el citostático y antiinflamatorio metrotexato potencia la hepatotoxicidad de ambos; asimismo, alcohol y cocaína permiten la formación en el hígado de etilcocaína o etilbenzoilecgonina, incorrectamente llamada "cocaetileno", muy hepatotóxica.

La ingesta habitual o crónica de etanol origina inducción de enzimas implicadas en su biotransformación (oxidasas) que, al participar también en la eliminación de otras sustancias, favorece la más

rápida desaparición de estas (disminuye biodisponibilidad y $t_{1/2}$) y su menor actividad terapéutica; esto ocurre con antidiabéticos orales, cumarinas, fenitoína, p-acetamol, rifampicina, warfarina, etc. La más rápida tasa de biotransformación del p-acetamol en su metabolito activo benzoquinonimina, puede conducir a lesión hepática-toxicidad.

SINERGISMO, ADICIÓN Y POTENCIACIÓN

Son conceptos que a menudo se emplean erróneamente estimándolos como sinónimos.

Sinergia es palabra griega que significa la cooperación de dos agentes a un mismo fin; de esta cooperación podrá resultar un efecto equivalente a la suma del propio de cada agente (sinergia aditiva) o un efecto aún mayor (sinergia de potenciación). Estas variaciones de la resultante pueden aparecer incluso al incrementar la dosis de una misma sustancia.

En consonancia con lo ya indicado, el organismo responsable de la regulación en EE UU de los alimentos y medicamentos (FDA), recomienda que en la evaluación de los nuevos medicamentos se tenga en cuenta el grado de interacción a través de los transportadores.

De una forma esquemática podemos resumir las posibles variaciones en los efectos:

Efectos sinérgicos

- Sinergismo de suma o adición.

Suma: la absorción coincidente de dos o más sustancias produce un efecto aditivo o sumatorio de los correspondientes, de forma individual, a los distintos fármacos. Por ejemplo, ocurre con gentamicina/tobramicina y cefalotina.

- Sinergismo de potenciación.

Potenciación o aumento efectos adversos, cuando el efecto tras la coincidencia es mayor que la suma, como:

- Trimetoprim y sulfametoxazol: la actividad antimicrobiana es superior a la suma de ambos por separado.
- La conocida como Hierba de San Juan con los inhibidores selectivos de la recaptación

de la serotonina pueden desencadenar el Síndrome Serotoninérgico. Se origina cuando hay un exceso del neurotransmisor serotonin tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Consiste en un conjunto de síntomas como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, nerviosismo, desorientación, espasmos musculares, pérdida de la coordinación muscular, sudoración, sueño, hambre, percepción de dolor, deseo y placer sexual.

Antagonismo

Antagonismo (acciones contrarias). La toma conjunta o próxima de fármacos como:

- La vitamina K disminuye el efecto anticoagulante de los anticoagulantes orales. La vitamina K (fitomenadiona), cuya denominación proviene de la palabra danesa *koagulation* por ser antihemorrágica, participa, junto con otras varias moléculas, en los procesos de coagulación. Actúa como cofactor para la activación de las proteínas conocidas como factores hepáticos de coagulación, protrombina y factor X, entre otros. También participa en procesos fisiológicos como la reparación tisular (en caso de lesiones y hemorragias), infartos, menstruación, etc., y se admite que tiene un efecto protector frente a distintos tipos de cáncer, como los de hígado, de colon, mama, vejiga y boca. Pero los anticoagulantes, como la cumarina y los antibióticos, pueden llegar a interferir con la vitamina K.
- La tetraciclina con la leche: el calcio de la leche forma un complejo insoluble que impide la absorción del antibiótico.
- Los antiácidos, como el hidróxido de magnesio o el trisilicato de aluminio, forman complejos con las tetraciclinas que disminuyen su biodisponibilidad hasta un 75%.
- La metoclopramida origina un aumento de la velocidad de absorción del paracetamol.
- Ciprofloxacino e hidróxido de aluminio dan lugar a la formación de quelatos y re-

ducción de la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

- Competición entre un transportador levodopa y fenilalanina: reducción biodisponibilidad de levodopa.
- El omeprazol disminuye la biodisponibilidad de ketoconazol en un 90%.
- Desplazamiento de la digoxina por el ácido salicílico de su unión a proteínas plasmáticas
- Inducción enzimática: la rifampicina activa el metabolismo enzimático de los anticonceptivos orales.
- Inhibición enzimática: el omeprazol actúa, por inhibición competitiva, sobre el citocromo CYP2C19; esto disminuye la efectividad del clopidogrel.
- Modificación del pH urinario: la acetazolamida alcaliniza la orina y facilita la eliminación del ácido salicílico.
- Alteración de la secreción renal de fármacos: el probenecid inhibe la secreción renal por transporte activo de los diuréticos, con deterioro de la función renal y riesgo de acumulación de fármacos con estrecho margen terapéutico, como la digoxina.
- Alteración de la membrana de absorción: el metotrexato dificulta la absorción de ácido valproico.

Las interacciones entre compuestos generalmente ocurren con dosis medias o altas, ya que, en niveles bajos de exposición es poco probable que ocurran o son toxicológicamente insignificantes. Los dos modelos comúnmente aplicados para predecir la toxicidad de las mezclas son el de acción similar, evaluado por la adición de las dosis, y el de acción independiente, evaluado por la adición de las respuestas. La adición de las dosis suele producir la predicción más conservadora y, por lo tanto, se prefiere usar en la de toma de decisiones para la protección de la salud o el medio ambiente. La ventaja práctica de usar la adición de dosis por defecto, es que se puede aplicar fácilmente comparando las dosis o concentraciones de exposición con valores de referencia derivados de estudios de toxicidad, que generalmente están disponibles Bopp *et al.*, (2018).

Por el contrario, el uso de la suma de respuestas requiere conocimiento sobre la magnitud precisa

del efecto que provocaría cada componente si estuviera presente individualmente en la concentración encontrada en la mezcla. Solo se puede acceder a esta información mediante un análisis exhaustivo de la curva dosis-respuesta de cada componente de la mezcla. Estos datos no están fácilmente disponibles.

La curva dosis-efecto de una sustancia nos hace ver que cuando se duplica una dosis no se multiplica por dos el efecto; unas veces el efecto es mayor y otras es menor al doble.

Veamos el ejemplo representado en la gráfica de la Figura 9.2.

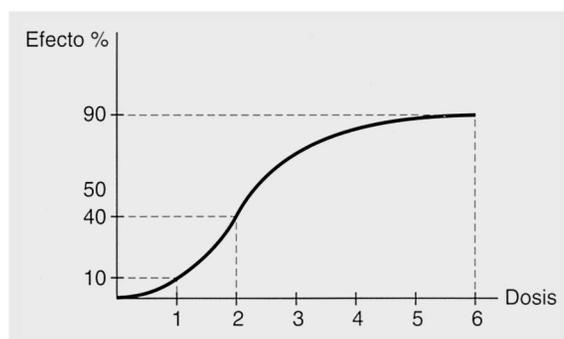


Figura 9.2. Curva dosis-efecto para una sustancia.

Al administrar una dosis simple (1) se obtiene el 10% de efecto máximo, pero con una dosis doble se logra un efecto del 40%; con una dosis séxtuple, triple que esta última, solo se consigue el 90 por 100. Se ve por tanto que: el aumento de los efectos no se corresponde linealmente con los de las dosis. Por debajo del 50% del efecto máximo, los efectos conseguidos son superiores a lo que corresponderían, mientras que por encima del 50% la relación efecto-dosis disminuye.

En la primera fase de la curva se habla de un efecto “aditivo” o de “potenciación”, que también aparece cuando se administran simultáneamente, o con poca diferencia de tiempo, dos fármacos distintos. Entonces, el efecto aparecido puede ser muy superior a la suma de los efectos propios de las dos dosis tomadas independientemente.

La modificación del efecto es más evidente, y muy importante en farmacología y en toxicología, cuando dos o más sustancias combinan sus acciones tras ser absorbidas simultánea o próximamente (absorción concomitante). En la Figura 9.3 puede-

mos observar cómo varía el efecto en función de la dosis de una sustancia A, cuando está sola o cuando está presente una dosis fija de una sustancia B; podrían obtenerse distintas curvas dosis-efecto de A con dosis variables de B. También podemos comparar las curvas de la evolución, en el tiempo, del efecto de una dosis única de A, de B, y de A + B (Figura 9.4).

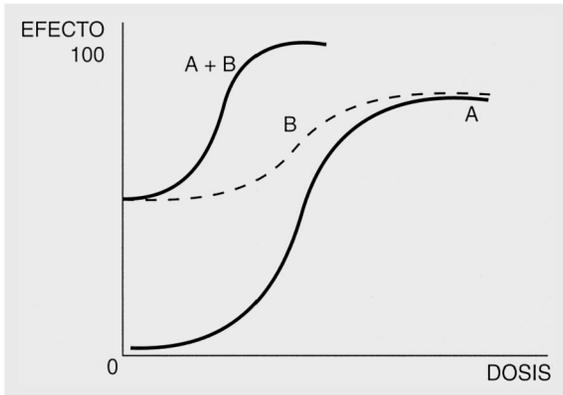


Figura 9.3. Curva dosis-efecto de la sustancia A en solitario y en presencia de una dosis fija de B

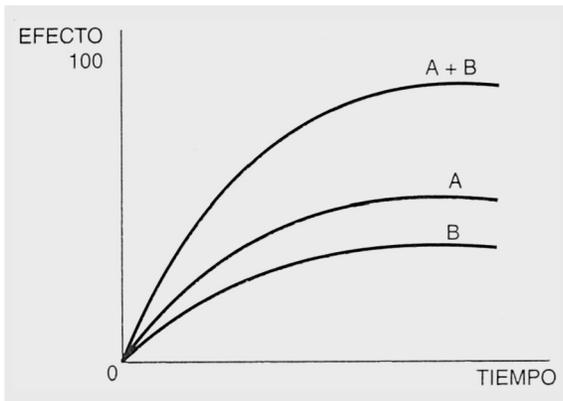


Figura 9.4. Curva tiempo-efecto para una sola exposición de las sustancias A, B y de ambas.

Antagonismo 7 + 8 = 5	Efecto aditivo 7 + 8 = 15	Potenciación 7 + 8 = 50
---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------

Figura 9.5. Posibilidades de interacción (antagonismo o sinergia aditiva o de potenciación) de dos productos que, por separado, producen efectos de 7 y 8, respectivamente.

En resumen, para expresar gráficamente las posibilidades de interacción de dos fármacos, antagonismo o sinergia (con efecto aditivo o de potenciación), podemos considerar que, si una dosis determinada de un fármaco A produce, aisladamente, un efecto 7, mientras que otra dosis de un producto B produce, también por separado, un efecto 8, cuando se administran ambas dosis simultáneamente, pueden obtenerse tres resultados: que el efecto conjunto sea menor (antagonismo), que sea suma o que sea mayor (Figura 9.5).

Finney (1971) propuso un modelo para calcular la toxicidad aguda teórica de varias sustancias que se absorben simultáneamente. Las sustancias deben actuar sobre los mismos receptores y producir similar tipo de efecto tóxico agudo, y deben tener paralelas sus líneas de regresión de probits frente a logaritmos de dosis. Si f_A , f_B , f_C son las fracciones absorbidas de cada producto, la dosis letal media de la mezcla vendrá dada por:

$$\frac{1}{DL-50m} = \frac{f_A}{DL-50_A} + \frac{f_B}{DL-50_B} = \frac{f_C}{DL50_C}$$

Cuando los resultados prácticos proporcionan DL-50m superiores o inferiores al calculado puede hablarse de antagonismo o de potenciación.

YATROGENIA

Esta palabra procede de la griega *yatros*, médico, y se refiere a acciones producidas por el médico o por los medicamentos.

La enorme posibilidad de producción de reacciones medicamentosas indeseables o perniciosas, en un ambiente cultural donde se abusa de la polifarmacia, origina una de las formas más frecuentes de yatrogenia (véase Capítulo 2; Tabla 9.13).

Para reducir este peligro, las autoridades sanitarias de todos los países se esfuerzan en recomendar la más cuidadosa prescripción y la elaboración de medicamentos con el menor número posible de agentes activos. Además, se están estableciendo, con carácter nacional y en cada uno de los centros hospitalarios, los llamados servicios de Farmacovigilancia y de Toxicovigilancia, encargados de registrar y computarizar todas las reacciones indeseables o extrañas apreciadas en los tratamientos farmacológicos, junto con todas las circunstancias relacionadas. Con los re-

Tabla 9.13. Ejemplos de interacción entre medicamentos.

A	B	Aumento	Dismin.	Acción	Mecanismo
<i>Alcanilizantes</i>	Aminofilina Aminopirina Digoxina Penicilina Prometazina Xantinas	+ + +	+	Potenciación Potenciación	Disminución de la excreción Disminución de la excreción Disminución de la absorción Disminución de la excreción Disminución de la excreción Disminución de la excreción
<i>Analgésicos</i>	Acetilsalicílico	+ + +		Depresión del SNC Hiperglucemia	Desplazamiento de las proteínas plasmáticas Desplazamiento de las proteínas plasmáticas Desplazamiento de las proteínas plasmáticas
	Pentazocina Fenilbutazona		+ +	Efecto analgésico Efecto analgésico	Antagonismo Aumento del metabolismo
<i>Anestésico</i>	Gamma OH	+ + +		Depresión del SNC Depresión respiratoria Depresión del SNC	
<i>Antibióticos</i>	Cloranfenicol			Potenciación Potenciación Hipoglucemia	Inhibición enzimática Inhibición enzimática Inhibición enzimática Inhibición enzimática
<i>Anticolinérgicos</i>	Atropina		+	Efecto antisecretor	Antagonismo
<i>Antiepilépticos</i>	Aminopirina	+		Hipoglucemiante	Desplazamiento de las proteínas
<i>Antihistamínico</i>	Prometazina	+ +	+	Relajación muscular Efecto corticoide	Inducción enzimática
<i>Barbitúricos</i>	Dipirona Pentazocina Cumarinas Anticonceptivos		+ + +	Efecto analgésico Efecto analgésico Efecto anticoagulante Efecto anovulatorio	Inducción enzimática Inducción enzimática Inducción enzimática Inducción enzimática
<i>Corticosteroides</i>	Furosemida Lanatóside C Insulina Nortriptilina	+ + + +		Toxicidad Hiperglucemia Sedante	Desplazamiento del potasio Desplazamiento del potasio Antagonismo Inhibición metabólica
<i>Diuréticos</i>	Furosemida	+		Toxicidad	Desplazamiento del potasio
<i>Sulfamidas</i>	Insulina	+		Hipoglucemia	Desplazamiento de las proteínas
<i>Vasodilatadores</i>	Aminofilina			Potenciación Relajación muscular	
<i>Vitaminas</i>	B ₆ C	+ +		Efecto antibiótico	Descomposición
<i>Varios</i>	Disulfiram Inhibidor MAO	+ + + +		Efecto anticoagulante	Inhibición metabólica Inhibición metabólica

sultados de estas estadísticas retrospectivas se pretende alertar a los médicos y a toda la población sobre los peligros del uso indiscriminado, irresponsable o abusivo de los fármacos y, muy especialmente, de las reacciones entre los medicamentos y entre estos y los alimentos y los contaminantes ambientales, o de productos tóxicos introducidos en el mercado.

Por su gran interés y utilidad reproducimos seguidamente las diez certeras recomendaciones que la revista *Drug Safety News* (3 de julio de 1985) hizo a los médicos clínicos.

DECÁLOGO PARA EL MÉDICO QUE RECETA

1. Recetarás el menor número de medicamentos que puedas.
2. Conocerás bien los medicamentos que recetas.
3. No cambiarás fácilmente un medicamento que conoces por otro que desconoces: y si te decides a usar un medicamento nuevo, antes te familiarizarás con su farmacología, sus interacciones, su metabolismo y sus efectos indeseados.
4. No te privarás de consultar libros y datos que tratan de reacciones e interacciones medicamentosas. Ningún médico o farmacólogo, ni siquiera un especialista en farmacología clínica, puede recordar sin consultarlos todas las reacciones.
5. Serás especialmente cauto cuando recetas medicinas que producen muchas y variadas interacciones, tales como los anticoagulantes y los antiagregantes orales, los antiinflamatorios y los que actúan sobre el sistema nervioso central.
6. Examinarás de vez en cuando la lista de medicamentos que está recibiendo tu paciente. Si la lista se está haciendo demasiado larga, procurarás aligerarla de algún medicamento. Si no te pareciera posible, vuelve a repasar la lista, teniendo bien a la vista las interacciones medicamentosas.
7. Tendrás presente las interacciones de las medicinas con algunos alimentos, con el alcohol e incluso con algunos productos químicos de uso casero.
8. De vez en cuando analizarás con tu paciente todos los medicamentos que está tomando, en particular los que se venden sin receta.
9. Serás especialmente cauto cuando recetas a niños o ancianos, a los pacientes que están graves y a los que tienen una nefropatía, pues los efectos indeseados son más frecuentes en estos grupos de pacientes.
10. Si alguno de tus pacientes presenta signos que no encajan en la evolución habitual de su enfermedad, pensarás en la posibilidad de una reacción o de una interacción medicamentosa. Bien puedes encontrar ahí la respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Bada J, Salva M. *Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrogénicas*. Barcelona: Ed. Toray, 1980.
- Baxter K. *Interacciones Farmacológicas*, 2.^a ed. española, Pharma Editora S.L., Barcelona, 2007.
- Bopp SK. Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals. *Environment International* 2018; 120, 544-562. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.037>
- Curr LE, Petrie JC. *Clinical effects of interaction between drugs*. Nueva York: Excerpta Medica, 1974.
- Flórez J. *Información Terapéutica de la Seguridad Social*. Instituto Nacional de la Salud. Madrid, vol. 5, núm 1. 1991.
- Flórez J, Mediavilla A, Armijo JA (eds.). *Farmacología humana*. 4.^a ed. Barcelona. Masson, 2003.
- Maiques A, Franch M, Fluixa C. Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Inf. Terapéut. Serv. Nal. de Salud*. Madrid. 28, 4, 89-100. 2004.
- Martínez LM, Guevara J, Moreno L, et al. Interacciones Farmacológicas. *Farmacéuticos Comunitarios*; 10(4):29-32. Vol. 10. 2018
- Mengual A, Gila JA. Interacciones del alcohol con fármacos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 1994; 18, 3: 76-81.
- Morselli PL, Cohen S, Garattini S. *Drug interactions*. Nueva York: Raven Press, 1974.
- Nogué S. *Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios*

- de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología.* Elsevier, Barcelona, 2019.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacología*, 5ª ed., Madrid, Elsevier. 2004.
- Repetto M. Toxicología del alcohol etílico. En: M. Repetto (ed.) *Ampliación de Toxicología de Postgrado.* Colegio Oficial de Químicos. Sevilla, 2021.
- Repetto M. Toxicología del etanol. En: M. Repetto *et al.* (eds.) *Toxicología avanzada.* Madrid. Díaz de Santos, 1995.
- Ruíz MJ. Toxicología del medicamento. En M. Repetto (ed.). *Postgrado en Toxicología.* Magister Internacional en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2021
- Salazar E, Pimentel E. Interacciones entre alimentos y fármacos. *Acta Odontológica Venezolana.* Caracas, 40, 2002.
- Soda T. *Drug-induced sufferings: medical, pharmaceutical and legal aspects.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
- Varios. *Interaction of alcohol and other drugs.* Toronto: Addiction Research Foundation, 1972 y 1973.
- Walsh CT, Schwartz-Bloom RD. *Levin's Pharmacology*, 7º ed., New York, London. Taylor & Francis. 2005.

Webs de interés

- www.hup.es/ecl/far/index/html
www.hiv-druginteractions.org
www.fda.gov/guidance
www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginteractions
www.iqb.es/cbasicas/farma/farma/atlas