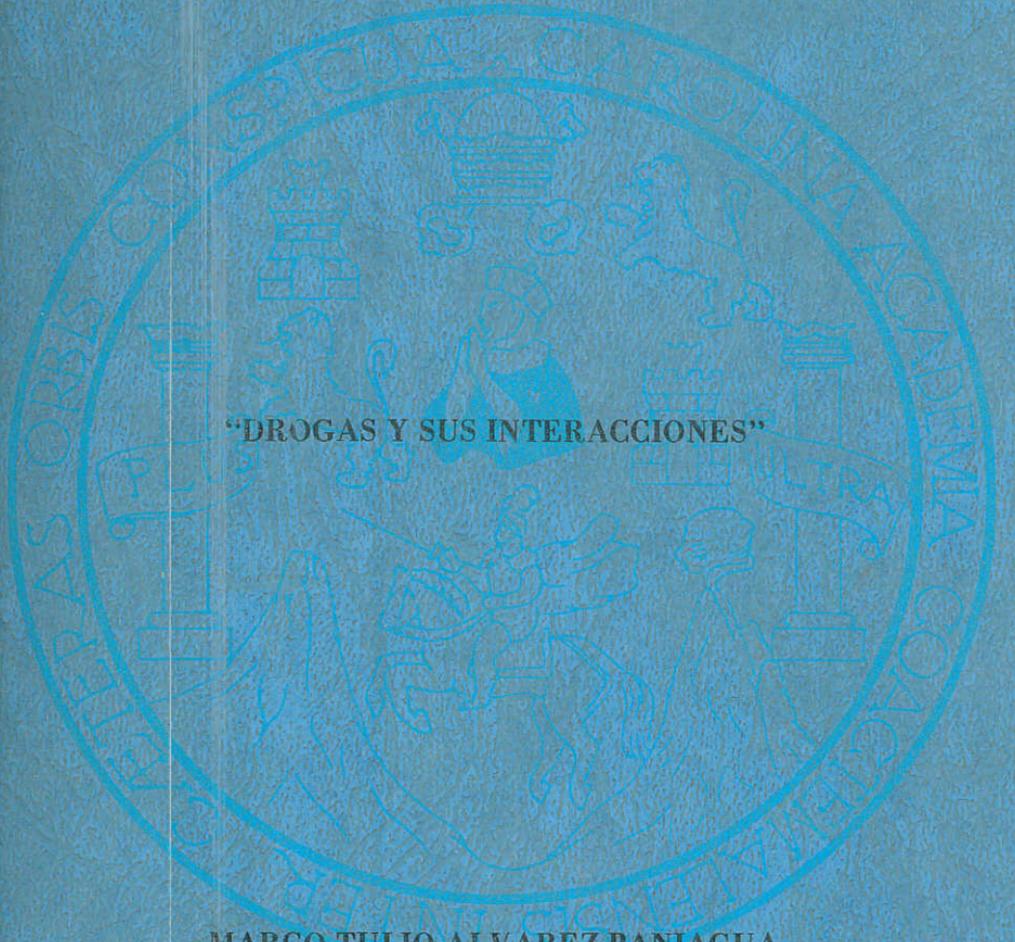


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure, likely a saint or historical figure, surrounded by various symbols including a cross, a book, and architectural elements. The Latin motto "SALVEMUS ORBIS" is inscribed around the perimeter of the seal.

“DROGAS Y SUS INTERACCIONES”

MARCO TULIO ALVAREZ PANIAGUA

INDICE

		PAGINA
1.-	INTRODUCCION.....	1
2.-	PRINCIPIOS GENERALES:.....	3
	<i>Terapéutica Racional</i>	3
3.-	DEFINICION DE TERMINOS.....	7
4.-	INTERACCION DE DROGAS Y SU CLASIFICACION.....	11
5.-	OBJETIVO.....	23
6.-	HIPOTESIS.....	23
7.-	MATERIAL Y METODOS.....	25
8.-	PRESENTACION DE RESULTADOS.....	27
9.-	ANALISIS.....	33
0.-	CONCLUSIONES.....	37
1.-	RECOMENDACIONES.....	39
2.-	APENDICE.....	41
	<i>Evaluación de la Función Renal y su Aplicación en Farmacología Clínica</i>	43
	<i>Evaluación de la Función Hepática e Influencia de la Enfermedad Hepática en el Metabolismo de Drogas</i>	47
	<i>Tablas analizadas</i>	53
3.-	BIBLIOGRAFIA.....	55

INTRODUCCION

En la práctica médica privada y hospitalaria, el médico debe aplicar dos principios: En primer lugar, analizar la condición clínica del paciente y en segundo lugar, definir la terapéutica a seguir, ambos principios están condicionados por la interrelación que cada uno de ellos genera.

La ciencia médica crece a un ritmo acelerado en todos sus campos, la farmacología clínica es una de las áreas que experimenta cambios más frecuentes; existe riqueza de información sobre indicaciones terapéuticas, farmacocinética y farmacodinámica; sin embargo, con frecuencia estos conocimientos pierden su valor al no difundirse en forma adecuada.

Este trabajo tiene como propósito, contribuir a mejorar las conductas terapéuticas a la luz de variables farmacológicas documentadas sobre características de las drogas utilizadas, sus interacciones con otros medicamentos, condiciones especiales del enfermo: peso, talla, edad y sexo; así como el funcionamiento hepático y renal. Para el efecto, se establecerá una interrelación clínica terapéutica, objetivizando una conducta racional en el manejo particular de cada droga y condiciones particulares a considerar en su uso en forma integral.

PRINCIPIOS GENERALES

TERAPEUTICA RACIONAL

“No hay soluciones fáciles, solamente decisiones inteligentes”

“La terapéutica racional integral, es el producto de un plan de tratamiento, basado en interpretación correcta de síntomas y conocimiento de la acción fisiológica del remedio”, (7).

Partiendo de este punto, es consecuencia directa de tres factores: diagnóstico correcto, comprensión de la fisiopatología y selección adecuada de la droga, su administración por ruta apropiada, dosificación con intervalos de tiempo convenientes. Además, el médico deberá estar consciente de las interacciones potenciales de otras drogas, de los determinantes genéticos individuales, del medio ambiente y de los aspectos relacionados con la enfermedad.

La gran cantidad de drogas que se consumen diariamente reflejan terapéutica inadecuada, sobre todo aquellas con cierto margen de seguridad como: complejos vitamínicos, analgésicos, antiácidos, antihistamínicos, antidiarreicos y antimicrobianos; muchas de estas drogas son prescritas a sabiendas de su ineficacia en el tratamiento y sirven solo para disminuir la ansiedad del médico.

Existen estudios indicando que a mayor número de drogas prescritas mayor es el número de reacciones adversas y no propiamente por efecto tóxico de los medicamentos, sino por las interacciones resultantes de los mismos, (20).

Habrá de considerarse otros factores que inciden en terapéutica inadecuada:

La mala relación médico-paciente conduce al mal uso de los medicamentos por: falta de orientación del tipo de droga recetada, predecir el resultado esperado, sus efectos colaterales o adversos y explicar en forma clara la dosis a tomar durante el tiempo necesario.

Debido al constante cambio de la terapéutica farmacológica, la disponibilidad de literatura acerca del uso de medicamentos apropiados y dosis adecuadas y confiables a menudo no está al alcance del médico.

Respondiendo a las siguientes preguntas, se puede desarrollar habilidad terapéutica para reconocer limitaciones a efecto de eliminarlas (3).

- 1.- ¿Se conoce y comprende al paciente y su medio?
- 2.- ¿Cuál es el diagnóstico básico?
- 3.- ¿Qué se necesita para una terapéutica racional?
- 4.- ¿Conoce el paciente la importancia de seguir su tratamiento?
¿Las dosis a tomar y por cuánto tiempo? ¿Los posibles efectos adversos o colaterales?
- 5.- ¿Cómo se evaluará la mejoría del paciente? ¿Subjetivamente?
¿Objetivamente?
- 6.- ¿Por cuánto tiempo se llevará el tratamiento? ¿Es una crisis aguda? ¿En forma crónica?
- 7.- ¿Cuál es la dosis? Considerando la naturaleza y severidad de la enfermedad, edad, sexo, peso, función renal y hepática.
- 8.- ¿Cuáles son los problemas potenciales? (Efectos colaterales, toxicidad, interacción con otros medicamentos)

9.- ¿Es necesario considerar otra opinión médica?

Estas son decisiones que se deben tomar al iniciar un tratamiento. Sin no se hacen estas preguntas, o si no pueden ser respondidas adecuadamente, conducen a lo vago y lo que es peor a negligencia en la decisión de medidas terapéuticas.

Habiendo considerado algunas de las razones para la falta de una terapéutica racional, se pueden clasificar los abusos de prescripción médica e identificar sus causas:

- a) El excesivo uso de los medicamentos se evidencia cuando una droga no se necesita o es dada en dosis más altas de lo requerido por períodos largos de tiempo, por ejemplo: sedantes para aliviar dolencias, cuando se requieren soluciones más complejas. Otra razón, es el deseo de garantizar que todo lo posible por parte del médico ha sido realizado. Los pacientes son también responsables, al quejarse de falta de atención por no recibir una receta, exigiéndola insistentemente.
- b) Falta del uso de los medicamentos por: sobre-énfasis en el riesgo de la administración de la droga, escepticismo acerca de la eficacia de ésta, para una indicación particular, o mala experiencia personal en su uso.

DEFINICION DE TERMINOS

Droga:

Toda sustancia utilizada como medicina en el tratamiento de enfermedades.

Fase de Distribución:

Fase en la cual, el nivel de la droga en el sitio receptor refleja cercanamente los niveles de la droga en plasma.

Fase de Equilibrio:

Fase del metabolismo de una droga donde la concentración plasmática está en equilibrio con los niveles de la droga en los tejidos fuera del compartimiento vascular. También se le conoce como fase de eliminación.

Indice Terapéutico:

Es la relación entre la concentración tóxica mínima y la concentración terapéutica máxima en plasma de una droga.

Interacción de Drogas:

Relación existente entre dos drogas en un sistema, debido a la cual la actividad de cada una de ellas es influenciada por la actividad de la otra.

Ionización:

Disociación de una sustancia en solución en sus iones constituyentes.

Medicamentos:

Agente o sustancia, simple o compuesta, que se administra al interior o exterior de un ser vivo, con objeto terapéutico.

Metabolismo de Primer Orden:

Metabolismo en gran escala, eliminando considerablemente la droga durante su primera circulación a través del hígado o la membrana gastrointestinal.

Orden Cinético Zero:

Reacción de metabolización hepática, renal, absorción gastrointestinal o de otros sistemas enzimáticos del cuerpo, que ocurre a una tasa establecida independiente de la concentración del sustrato.

Quelación:

Propiedad de separar iones inorgánicos incorporándolos a complejos orgánicos no disociables.

Terapéutica:

Ciencia y arte de curar.

Vida Media:

Es el tiempo requerido para disminuir a la mitad de un valor dado en concentración plasmática de la droga durante la fase de eliminación y será el mismo independientemente del punto inicial que se tome como medida en una curva de niveles plasmáticos de la droga analizada.

Volumen de Distribución:

Es el volumen de fluido en el cual la droga se distribuye con una concentración igual a la del plasma.

INTERACCION DE DROGAS Y SU CLASIFICACION

Los efectos de una droga pueden ser modificados entre otras causas por la administración previa o concurrente de otra droga, algunas combinaciones de medicamentos ofrecen la posibilidad de mejorar la terapéutica; sin embargo, debido a que los pacientes generalmente reciben varias drogas en el curso de la enfermedad, la posibilidad de efectos adversos o colaterales no planeados deberá ser considerada.

El problema reside en definir en forma clara y precisa, las interacciones entre drogas clínicamente importantes, ya que existen muchas posibilidades de interacción y es sorprendente y afortunadamente que pocas tengan significado clínico. Existen razones para no reconocer la interacción medicamentosa o no darles mucha importancia clínica: a) la variación individual (genética o del medio ambiente), puede obscurecer el cuadro; b) la enfermedad puede enmascarar la expresión de la interacción, el efecto de la droga no es fácilmente medible, no se usan niveles plasmáticos o no son disponibles; c) el índice terapéutico es amplio o simplemente no hay información disponible del uso de drogas y sus interacciones (27).

La interacción de drogas puede ocurrir por varios mecanismos, que pueden ser divididos en dos grupos:

- 1.- Mayor o menor cantidad de droga disponible en el sitio de acción, conocida como "Interacción Farmacocinética" (29), que se clasifica en la siguiente forma:

Tabla No. 1

DISPOSICION DISMINUIDA DE LA DROGA

- IA.- Absorción gastrointestinal inadecuada
 - IB.- Inducción del metabolismo de enzimas hepáticas por otras drogas
 - IC.- Inhibición del transporte al sitio de acción
 - ID.- Excreción renal aumentada
-

DISPOSICION AUMENTADA DE LA DROGA

- IIA.- Inhibición del metabolismo de la droga
 - IIB.- Inhibición de la excreción renal
 - IIC.- Inhibición de conjugación con proteínas del plasma
-

Fuente (29)

- 2.- La interacción causada por otros mecanismos en los cuales la respuesta de un órgano blanco o sistema ha sido modificada por otros agentes: "Interacción Farmacodinámica" (27). La interacción farmacocinética es la más conocida e importante.

Disposición Disminuida de la Droga

IA.- Absorción Gastrointestinal Inadecuada:

Una droga puede alterar la tasa de absorción o provocar una absorción parcial de otras drogas, por varios mecanismos diferentes:

Mecanismos de interacción en la absorción de drogas (30)

- 1.- Interferencia con mecanismos de difusión por la membrana
- 2.- Efectos del Ph en disolución - ionización
- 3.- Formación de complejos y quelados
- 4.- Cambios en el vaciamiento y motilidad gástrica
- 5.- Cambios en la permeabilidad de la membrana celular.

La difusión pasiva es el mecanismo más importante en la absorción de drogas y consiste, en el paso de la droga a través de la mucosa hacia la circulación. La tasa de difusión depende del gradiente de concentración de la droga, peso y tamaño molecular, solubilidad en lípidos, flujo sanguíneo de la mucosa, superficie de absorción y su permeabilidad; por ejemplo: los iones de aluminio y magnesio presentes en los antiácidos, forman quelados insolubles con tetraciclinas y digoxina disminuyendo la concentración de estas y por lo tanto disminuyen su absorción, (1, 25).

Antes que una droga pueda absorberse deberá ser disuelta en el contenido gastrointestinal y la disolución puede significar una limitación en el proceso de absorción. La solubilidad es dependiente del Ph del contenido gastrointestinal, las drogas ácidas son más solubles en soluciones alcalinas, mientras que la solubilidad de las bases es mayor en soluciones ácidas; los antiácidos afectan estos mecanismos por cambio en el Ph del contenido gastrointestinal, (30).

Las drogas que alteran la motilidad intestinal, alteran el curso de absorción de otras drogas. Si el vaciamiento gástrico está disminuido, la absorción está también disminuida ya que las drogas son mejor absorbidas en el intestino delgado.

La permeabilidad de la membrana celular es alterada por muchas sustancias, incluyendo sales biliares, agentes de superficie (Kaolin-pectina), azúcares y por cambios en la concentración de iones inorgánicos como potasio y calcio, (10). La tabla No. 2 muestra algunas combinaciones de medicamentos afectados por estos mecanismos.

Tabla No. 2

ABSORCION GASTROINTESTINAL INADECUADA

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Digoxina	Aminoglucocidos	Disminución del efecto de digoxina al combinarse con neomicina.
	Antiácidos Sulfasalazina Kaolin-pectina Colestiramina	Disminución de la absorción de digoxina
Tetraciclinas	Antiácidos Hierro oral Metoxiflurano Sulfato de zinc	Disminución en la absorción de tetraciclina
Lincomicina	Antiácidos Kaolin-pectina	Disminución de absorción de lincomicina
Indometazina	Antiácidos	Disminución en la absorción de indometazina
L-Dopa	Anticolinérgicos Antidepresivos Dieta rica en proteínas	Disminución en la absorción de L-dopa

Fuente (25)

IB.- Inducción del Metabolismo en Enzimas Hepáticas:

Cuando la eliminación de las drogas proviene en forma extensa por biotransformación un aumento en la tasa de metabolización reduce su disponibilidad en los sitios de acción. La biotransformación de la mayoría de drogas ocurre en el hígado, debido a su masa, flujo sanguíneo elevado y altas concentraciones de enzimas metabolizantes de drogas. El paso inicial en el metabolismo de muchas drogas es ejecutado por las enzimas de función mixta, localizadas en el retículo endoplásmico de las células hepáticas. Estos sistemas de enzimas que contienen citocromo P450, oxidan la molécula por una variedad de reacciones incluyendo hidroxilación aromática, N-demetilización, O-demetilización y sulfi-oxidación (5). La tabla No. 3 muestra las drogas más utilizadas afectadas por este sistema.

Tabla No. 3

Inducción del Metabolismo de Enzimas Hepáticas

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Anticoagulantes orales	Griseofulvina Rifampicina Barbitúricos	Disminución del efecto anti-coagulante
Corticosteroides	Rifampicina	Disminución del efecto de los corticosteroides
Barbitúricos	Rifampicina	Disminución del efecto del barbitúrico
Digitoxina	Difenilhidantoína Rifampicina	Disminución del efecto de digitoxina.
Doxiciclina	Carbamazepina	Disminución del efecto de doxiciclina
Fenotiazina	Barbitúricos	Disminución del efecto de fenotiazina
Difenilhidantoína	Barbitúricos	Disminución del efecto de difenilhidantoína
Tetraciclina	Barbitúricos	Disminución del efecto de tetraciclina
Tolbutamida	Rifampicina	Disminución del efecto hipoglucemiante
Antidepresivos tricíclicos	Barbitúricos	Disminución del efecto antidepresivo
Quinidina	Barbitúricos Difenilhidantoína	Disminución del efecto de quinidina.

Fuente (25)

Los insecticidas clorinados tales como DDT y alcohol (etilismo crónico) inducen el metabolismo de Enzimas Hepáticas (34, 28, 25).

La inducción del metabolismo de una droga varía en forma individual y se considera que la determinación del grado de inducción es en gran parte genética, (39).

IC.- Inhibición del Transporte al Sitio de Acción:

Algunas drogas son transportadas al sitio intracelular de acción por mecanismos especializados que requieren energía. Una característica de cualquier sistema de transporte que requiere energía es que puede existir competencia por el transporte al sitio de acción. Dentro de este tipo de interacciones, encontramos: guanetidina-bethanidina y los antidepresivos tricíclicos. La bethanidina y guanetidina son transportadas a su sitio de acción, en las neuronas adrenérgicas por un sistema de transporte de membrana, que requiere energía de las monoaminas biogénicas. En las terminaciones nerviosas periféricas, se unen a los sitios de reserva de norepinefrina y actúan como falsos neurotransmisores o despolarizantes nerviosos persistentes, (11, 36). La fisiología de este sistema de transporte consiste en re-tomar los neurotransmisores y llevarlos de nuevo a los sitios de reserva para una despolarización posterior; sin embargo, no es selectivo y al mismo tiempo, incluye químicos que forman bases como guanetidina por lo que ejercen su función bloqueando el efecto farmacológico de norepinefrina (26).

Por lo tanto, la administración concomitante de dosis terapéuticas de antidepresivos tricíclicos abolirán los efectos antihipertensivos de guanetidina y bethanidina por competencia en el sistema de transporte, (26). Tabla No. 4.

Fuente (25)

Tabla No. 4

Inhibición del Transporte al Sitio de Acción

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Guanetidina	Clorpromazina	Bloqueo de la captación
Bethanidina	Antidepresivos tricíclicos Anfetaminas Fenotiazinas	en el sitio de acción
Clonidina	Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo de la captación en el sitio de acción
Propanolol	Hipoglucemiantes orales	Bloqueo del receptor beta

Fuente (25)

ID. Aumento de la Excreción Renal:

La eliminación renal de drogas se lleva a cabo por filtración glomerular y secreción tubular, en algunos medicamentos la eliminación puede ser influenciada por el Ph de la orina. Esto tiene importancia al tratar de controlar una droga en concentraciones plasmáticas cercanas a los niveles tóxicos, aumentar el aclaramiento de drogas tomadas en exceso o considerar el efecto disminuido de una droga al recibir otro medicamento que altere el Ph urinario (27).

Tabla No. 5.

Aumento de la Excreción Renal

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Acido Acetilsalicílico Fenobarbital Acido salicílico	Antiácidos	Aumento del Ph urinario

Fuente (27)

DISPOSICION AUMENTADA DE LA DROGA

IIA.- Inhibición del Metabolismo de la Droga:

Si la forma activa de una droga es aclarada ampliamente por biotransformación, la inhibición de su metabolismo puede conducir a prolongación de su vida media y acumulación de la droga durante la terapéutica de mantenimiento (28). En contraste con la variabilidad genética de la inducción de enzimas; la inhibición de enzimas parece estar menos afectada por diferencias genéticas y probablemente ocurra en todos los pacientes al recibir ciertas combinaciones de drogas (27). La tabla No. 6 muestra algunas interacciones de este tipo:

Tabla No. 6

Inhibición del Metabolismo de la Droga

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Anticoagulantes orales	Alopurinol Cloranfenicol Disulfiram Indometacina Fenilbutazona Difenilhidantoina	Aumento del efecto anticoagulante
Difenilhidantoina	Cloranfenicol INH	Aumento de la toxicidad de difenilhidantoina
6-mercaptopurina	Alopurinol	Aumento del efecto de 6-mercaptopurina
Carbamazepina	Propoxifeno	Aumento del efecto de carbamazepina
Hipoglucemiantes	Cloranfenicol Fenilbutazona	Aumento del efecto hipoglucemiante.

Fuente (25)

Puede ocurrir inhibición del metabolismo de drogas por etanol, si el alcohol está presente en la sangre, (27, 34).

II B.- Inhibición de la Excreción Renal:

Un número de drogas son secretadas por el sistema de transporte tubular para iones orgánicos. La inhibición del sistema de transporte tubular puede causar acumulación excesiva de la droga, cuando ésta es su mayor vía de eliminación. Varias drogas, incluyendo fenilbutazona, probenecide, salicilatos y cumarínicos; inhibirán competitivamente este sistema de transporte, (27). Tabla 7.

Tabla No. 7

Inhibición de la Excreción Renal

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Acido aminosalicílico Penicilinas	Probenecid	Disminución de la excreción renal
Digoxina	Espironolactona	
Metotrexate	Salicilatos	

Fuente (25)

II C.- Inhibición de la Conjugación con Proteínas del Plasma:

La unión de una droga a las proteínas del plasma puede ser reducida por otro agente en forma competitiva, que resulta en más droga disponible en los sitios receptores. La reducción en la unión de una droga a las proteínas del plasma, no tiene importancia in vivo, a menos que la droga esté altamente unida (más del 90o/o), a las proteínas y el volumen de distribución sea pequeño. El efecto total del desplazamiento de la droga, de las proteínas plasmáticas, deberá ser mínimo en condiciones de mantenimiento, la razón es por la

biodisponibilidad aumentada de la droga, que tiene mayor distribución en los tejidos y por lo tanto eliminación; las drogas presentadas a continuación en la tabla No. 8 muestra este tipo de interacción.

Tabla No. 8

Inhibición de la Conjugación con Proteínas del Plasma

DROGA AFECTADA	AFECTADA POR	RESULTADO POTENCIAL
Anticoagulantes orales	Acido nalidixico Sulfonamidas Hidrato de cloral Clofibrato Fenilbutazona	Aumento del efecto anti-coagulante.
Hipoglucemiante oral	Salicilatos	Aumento de la hipoglicemia.

Fuente (25)

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas referidas a la acción o efecto de las drogas, pueden ser de varios tipos:

- a) Sinergismo o potenciación, cuando dos drogas combinadas presentan un efecto mayor que el del componente activo, dado individualmente;
- b) Antagonismo, si el efecto combinado es menor que el de la droga activa individual. La tabla No. 9 incluye algunos de estos tipos de interacciones:

Tabla No. 9

DROGA ANALIZADA	INTERACCION CON	RESULTADO POTENCIAL
Gentamicina	Heparina Carbenicilina Cefalosporinas Anfotericina B	Inactivación in vitro
	Cefalosporinas Polimixinas	Nefrotoxicidad
	Acido etacrínico	Ototoxicidad
	Bloqueadores Neuro-musculares	Potencialización de los efectos bloqueadores
Furosemide	Cefalosporinas (cefaloridina)	Nefrotoxicidad
Furosemide	Aminoglucocidos	Ototoxicidad
Lincomicina	Cloranfenicol Eritromicina	Antagonistas del efecto antibiótico
Clindamicina	Bloqueadores neuro-musculares	Aumento del efecto de los bloqueadores
Teofilina	Eritromicina	Aumento del efecto de teofilina
Hipoglucemiantes	Sulfamidas	Aumento del efecto Hipoglucemiante
Anticoagulantes	Anticonceptivos orales	Aumento de la actividad de algunos factores de la coagulación
Difenilhidantoína	Diazoxido	Disminución del efecto anticonvulsivante
Furosemide	Digital	Hipocaliemia

Fuente (25, 1, 28)

OBJETIVO

Mejorar el tratamiento integral de los pacientes en nuestro medio.

HIPOTESIS:

No se reconoce la interacción medicamentosa en pacientes hospitalizados con función hepática y renal normal o anormal.

Material:

El presente estudio se realizó en las salas de Medicina del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de marzo y abril del presente año.

Para su elaboración se analizó:

- a.- El tratamiento con drogas de la totalidad de los pacientes, (ciento cinco).
- b.- Los medicamentos utilizados con más frecuencia,
- c.- Datos clínicos y antropométricos de los pacientes, registrados por el personal Médico y Paramédico,
- d.- Resultado de exámenes de laboratorio para la evaluación de la función renal y hepática; y
- e.- Registro de las dosis y horario de administración de los medicamentos recibidos.

Métodos:

- 1.- Inicialmente se realizó un estudio general con el propósito de conocer los medicamentos más utilizados por medio de la ficha Número 1, (ver apéndice).
- 2.- Estudio del plan terapéutico de cada uno de los pacientes que recibieron uno o más de los siguientes medicamentos entre otros: ácido acetilsalicílico, digital, difenilhidantoina, furosemide, trisilicato de magnesio y gentamicina; por medio del cual se desarrolló la correlación clínica terapéutica de los casos de estudio en forma prospectiva, para el efecto se elaboró:
A) La ficha número 2 (ver apéndice), con: a) datos generales del

paciente, peso, talla, sexo y edad; b) medicamentos recibidos, dosis, horario y vía de administración; c) exámenes de laboratorio, para la evaluación de la función renal y hepática; d) un cuadro para la clasificación de la interacción de drogas a considerarse.

B) Un sistema de matrices de doble entrada que combina la droga seleccionada con otras dadas al mismo tiempo según el tipo de interacción y los factores metabólicos que la afectan: funcionamiento renal, hepático, electrolitos, de dosificación u otros que deben tomarse en cuenta ya que cada uno de ellos puede aumentar o disminuir los efectos de una droga y modificar su interacción por la administración previa o concurrente con otras drogas, (tabla No. 1 del apéndice). Existen limitaciones a este método: a.— las interacciones medicamentosas no ocurren necesariamente en todos los pacientes, éstas suceden por diferentes mecanismos dependientes de metabolización, excreción y combinación de los medicamentos. b.— debido a la práctica de una terapéutica con diversas drogas, la gama potencial de interacciones es amplia, por lo que la evaluación de la interacción de tres o más drogas debe considerarse en base a la interacción entre las reacciones de interacción primarias.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Se evaluó el tratamiento de ciento cinco pacientes de los cuales veintiuno estaban recibiendo una o más de las siguientes drogas: ácido acetilsalicílico, digoxina, difenilhidantoina, furosemide y gentamicina; determinando la interacción potencial de estas drogas entre sí y con otras administradas al mismo tiempo.

El Reconocimiento de la Interacción:

Al analizar el grupo de drogas mencionadas en el párrafo anterior, se estableció:

- a.— El 92.7o/o de las interacciones potenciales no se consideró al momento de administrar la combinación de drogas, tabla No. 10.
- b.— El 20o/o de los pacientes evaluados recibían una o más de estas drogas, entre otras.
- c.— Entre estos pacientes solo se detectó un caso (3.3o/o) con reacción adversa a drogas que afectaba la función renal de dicho paciente.

Tabla No. 10
Reconocimiento de la Interacción

DROGA	Sí se reconoció		No se reconoció	
	No.	o/o	No.	o/o
A S A	2	6.8	4	13.7
Furosemide			2	6.8
Digoxina			17	58.6
Gentamicina			2	6.8
D. H. F.			2	6.8
Total	2	6.8	27	92.7

Incidencia según tipo de interacción:

Los glucósidos cardíacos (digoxina) y analgésicos anti-inflamatorios (ácido acetilsalicílico) presentaron la mayor incidencia de interacciones: Los primeros absorción gastrointestinal inadecuada y aumento del riesgo de toxicidad del glucósido. Los segundos, excreción renal aumentada e inhibición de la conjugación con proteínas del plasma; mayor riesgo de hemorragia y potencialización del efecto hipoglucemiante de insulina e hipoglucemiantes orales, (tabla del apéndice).

Efectos adversos o colaterales y condiciones especiales de dosificación:

DROGA: Acido acetilsalicílico

Condiciones especiales de dosificación:

Niveles de Proteína	menores de 3.5		normales	
	-6	+6	-6	+6
Ph urinario				
No. de casos	0	0	0	5

Tipo de Interacción

Tipo de Interacción	Efectos adversos o colaterales		
	No.	de	casos:

Antiácidos			0
Aumento de la excreción Renal de ASA			

Insulina			0
Aumento del efecto hipoglucemiante			

Cumarínicos/heparina			
----------------------	--	--	--

Aumento del riesgo de hemorragia

? *(1)

*(1) Paciente a quien no se le evaluó la vía intrínseca de la coagulación (tiempo parcial de tromboplastina), ni adhesión plaquetaria (tiempo de sangría) solo tiempo de trombina reportada normal.

DROGA: Furosemide

Condiciones especiales de dosificación:

Función Renal*	disminuida	normal	aumentada
No. de casos	2	0	0

*Función renal: de acuerdo al aclaramiento de creatinina endógeno

Tipo de interacción

Efectos adversos o colaterales
No. de casos:

Aminoglucósidos		0
-----------------	--	---

Ototoxicidad aumentada		
------------------------	--	--

Cefalosporinas		
----------------	--	--

Nefrotoxicidad aumentada		1 *(2)
--------------------------	--	--------

*(2) Aclaramiento de creatinina endógeno disminuido 10 ml/min diez días después de recibir tratamiento con esta combinación de drogas.

DROGA: Digoxina

Condiciones especiales de dosificación

Intervalo de administración	menor de 6 horas	mayor de 6 horas
Número de casos	1	0

Tipo de Interacción	Efectos adversos o colaterales
Antiácidos	No. de casos
Absorción gastrointestinal inadecuada	0 *(3)

* (3) No se pudo determinar retraso de acción de digoxina en el uso simultáneo con trisilicato de magnesio.

DROGA: Digoxina

Condiciones especiales de dosificación:

	-4.5	4.5-5.5	+5.5	no tiene
Niveles de K				
No. de casos	1	3	0	12

Tipo de Interacción	Efectos adversos o colaterales
	No. de casos:

Furosemide	
Aumento del riesgo de toxicidad del glucosido	0 *(4)

* (4) Los EKG de estos pacientes no mostraron signos de intoxicación digitalica.

DROGA: Gentamicina

Condiciones especiales de dosificación

Función Renal	disminuida	normal	aumentada
No. de casos:	2	0	0

Tipo de interacción	Efectos adversos o colaterales
	No. de casos:

Cefalosporinas	
Aumento del riesgo de nefrotoxicidad	**

** (ver furosemide-cefalosporinas)

DROGA: Difenilhidantoina

Condiciones especiales de dosificación

Dosis	-mantenimiento		mantenimiento		+ mantenimiento	
N. de Proteínas	-3	+3	-3	+3	-3	+3
F. Renal	- nl +	- nl +	- nl +	- nl +	- nl +	- nl +
No. de casos	0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0	0 0 0 1 0 0			

Tipo de interacción	Efectos adversos o colaterales
	No. de casos:

Fenobarbital	
Inducción del metabolismo de enzimas hepáticas	0

Relación número de drogas-interacciones

Los pacientes quienes recibieron cinco y siete drogas presentaron mayor número de interacciones, mientras los que recibían menor número de drogas presentaron solo un tipo de interacción, tabla No. 11.

Tabla No. 11

Relación número de drogas-interacción

Número de Drogas	Número de Interacciones				
	1	2	3	4	5
2	2				
3	5				
4	3				
5	3	2			
6	2				
7	2		1		
8	1				

ANALISIS

En virtud de que la interacción potencial entre drogas no fue considerada en un alto porcentaje (92.7), se puede considerar que los pacientes no recibieron terapéutica adecuada y en consecuencia, aumenta el riesgo de problemas adversos o colaterales; sin embargo, sólo se detectó la disminución de la función renal en un paciente, comparada con el aclaramiento de creatinina endógena de 55 ml/min a su ingreso con 40 ml/min diez días después de recibir furosemide, gentamicina y cefalotina.

La omisión del análisis de interacciones en torno a la investigación realizada, se debió a: falta de determinación de las concentraciones plasmáticas de drogas, falta de recursos del hospital para adquirir drogas de uso alterno, cuando la droga seleccionada tiene alguna contraindicación, recursos limitados de ayuda terapéutica, como pruebas de laboratorio, excesivo número de pacientes y falta de personal paramédico que coadyuve en la administración de los medicamentos.

El número de drogas que recibieron los pacientes se determinó como un factor importante en la incidencia de interacciones potenciales, siendo proporcional al mayor número de drogas utilizadas: dos pacientes quienes recibían cinco drogas presentaron tres interacciones diferentes y un paciente quien recibió siete drogas presentó cuatro interacciones; mientras los que recibieron un número menor de drogas en su mayoría presentaron solo una interacción; sin embargo, no hay correlación clínica con posibles efectos adversos.

Los tipos de interacción son el reflejo de las drogas analizadas y de sus combinaciones, los glucósidos cardíacos (digoxina) y anti-inflamatorios -analgésicos (ASA) presentaron la mayor incidencia de interacciones potenciales.

Situaciones Especiales de Dosificación

En los pacientes a quienes se les administró ácido acetilsalicílico presentaron concentraciones de proteína normales y Ph urinario de 6; sin embargo, en hipoproteinemia, la unión a las proteínas está disminuida con aumento en el volumen de distribución y disminución de la concentración plasmática de la droga (33). Además, la excreción del metabolito principal de ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, es Ph dependiente, a un Ph urinario de 8 el 80o/o de la droga aparece sin cambio en la orina, pero con Ph de 4 sólo el 10o/o está presente (21).

La función renal debe tomarse en cuenta en la administración de aminoglucósidos, para hacer las correcciones necesarias de dosificación; dos pacientes con función renal disminuída recibían aminoglucósidos en dosis de mantenimiento para pacientes con función renal normal, uno de ellos además recibió cefalosporinas y furosemide con cuya combinación aumentó el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. La importancia de la determinación del aclaramiento de creatinina endógena y la forma de administrar los aminoglucósidos, dependiendo de la función renal, se describen en el apéndice de este trabajo.

Un paciente recibiendo digoxina y trisilicato de magnesio se encontró con un intervalo de administración de cada una de estas drogas menor de 6 horas, el uso concomitante de digoxina y trisilicato de magnesio, produce disminución de la biodisponibilidad de digoxina por absorción gastrointestinal inadecuada, por lo que se deberán administrar con intervalos de tiempo de por lo menos de seis horas entre cada droga, (3).

La combinación de digoxina con furosemide, aumenta el riesgo de toxicidad del glucósido por depleción de los niveles de potasio, doce de los pacientes estudiados no tenían controles de potasio sérico y uno los tenía por debajo de lo normal, el electrocardiograma de control ofrece una alternativa ante la dificultad para

determinar niveles de potasio sérico.

Dos de los pacientes quienes estaban recibiendo fenobarbital y difenilhidantoina, tenían función renal disminuída, uno de ellos con niveles de albúmina menores de 3 gr/dl recibiendo dosis de mantenimiento, el otro con niveles de albúmina mayores de 3 gr/dl pero con dosis mayores de las de mantenimiento; ambos pacientes debieron tener dosis menores por la función renal disminuida. Difenilhidantoina se une con 90o/o a las proteínas del plasma, este porcentaje disminuye en presencia de insuficiencia renal (31); en hipoalbuminemia el 1o/o por cada 0.1 gr de albúmina menores de 3 gr/dl (12).

CONCLUSIONES

- 1.— *Las interacciones medicamentosas son raras y aumentan en proporción al número de drogas.*
- 2.— *En nuestro medio, las interacciones medicamentosas potenciales no se consideraron en un alto porcentaje (92.7o/o) de los tratamientos analizados.*
- 3.— *Entre los tratamientos analizados que presentaban interacción potencial de drogas, sólo se observó un caso con efecto adverso a drogas.*
- 4.— *En Guatemala no existen instituciones públicas ni privadas que puedan determinar valores plasmáticos de drogas en forma sistemática, a manera de brindar este recurso a los hospitales del país.*
- 5.— *El método de registro de datos en matrices de doble entrada, considera: las drogas utilizadas, las funciones de metabolismo y excreción del paciente; ofreciendo una alternativa en la prevención de interacciones medicamentosas.*
- 6.— *El funcionamiento del hígado y riñones no se consideraron en la dosificación apropiada de medicamentos.*
- 7.— *La concentración de proteína plasmática fue uno de los parámetros más importantes en la evaluación de interacciones potenciales de drogas y su importancia debe resaltarse en una población como Guatemala.*
- 8.— *La evaluación de la función renal se pudo llevar a cabo en forma rápida por el método de aclaramiento de creatinina endógeno.*
- 9.— *El mayor número de interacciones ocurre con medicamentos de uso corriente tales como: ácido acetilsalicílico y digoxina.*

RECOMENDACIONES

- 1.- *Incrementar el curriculum académico en el campo de la farmacología clínica y continuar esta educación en los programas de práctica hospitalaria.*
- 2.- *Mejorar la información a los pacientes acerca de la clase de droga recibida, dosificación, efectos esperados, adversos o colaterales y tiempo de administración.*
- 3.- *Aplicar el método de matrices en el análisis potencial de interacciones, al no contar con recursos para determinar la concentración plasmática de las drogas.*
- 4.- *Para prevenir los efectos adversos de la combinación de dos o más drogas, se recomienda:*
 - a.- *Determinar el tipo de interacción potencial de los medicamentos.*
 - b.- *Investigar el funcionamiento hepático y renal del paciente*
 - c.- *Identificar otras situaciones especiales de dosificación de acuerdo a la droga analizada, (electrolitos, vía, horario de administración, etc.).*
 - d.- *Integrar los datos antes en matrices a manera de dosificar los medicamentos de acuerdo a las condiciones anteriores expuestas.*

APENDICE

USO DE VALORES PLASMATICOS DE DROGAS

Por lo general se considera que el efecto biológico de una droga depende de su concentración y duración en el sitio de recepción. También se asume que la mayoría de drogas en plasma alcanzan niveles de equilibrio con la droga en el sitio de recepción. Por lo tanto, los niveles de droga en plasma reflejan el efecto farmacológico, si otros factores como los electrolitos y el Ph permanecen estables (3).

Las indicaciones para medir niveles plasmáticos de drogas son específicas, de ahí que no se apliquen a todas las drogas, ya que otras tienen efectos fácilmente medibles, haciendo los niveles plasmáticos innecesarios.

Indicaciones para el monitorizaje de niveles plasmáticos (3)

- 1.- La droga es usada profilácticamente, ejem: anticonvulsivantes, antiárritmicos.
- 2.- El índice terapéutico es bajo, Niveles tóxicos se pueden alcanzar fácilmente con niveles terapéuticos, ejemplo: digital, gentamicina.
- 3.- Los efectos tóxicos son fácilmente confundibles con la enfermedad, náusea, vómitos, arritmias secundarias al digital, arritmias secundarias al uso de teofilina.
- 4.- La dosis oral se relaciona pobremente con niveles plasmáticas debido a escasa absorción gastrointestinal, orden cinético de zero, o metabolismo de primer orden, ejemplo: salicilatos, antidepresivos tricíclicos, propanolol.

- 5.- Sospecha de adicción, ejemplo: analgésicos, narcóticos, barbitúricos.
- 6.- El pronóstico y manejo están relacionados al nivel sanguíneo de droga, después de sobredosis aguda, ejemplo: acetaminofen, barbitúricos, etanol.
- 7.- Falta de mejoría con el régimen terapéutico.
- 8.- Posibilidad de malabsorción.
- 9.- Sospecha de sobredosis o abuso de drogas que no puede ser confirmado por historia.
- 10.- Sospecha de interacción de drogas.

Deberán de tomarse ciertas medidas en la recolección de muestras para análisis plasmáticos de drogas:

- a.- La fase de distribución deberá haber sido completada
- b.- El estado de equilibrio deberá haberse alcanzado (esto ocurre 4 ó 5 vidas medias después de iniciado el tratamiento).
- c.- Si la droga tiene una vida media corta, (pico máximo de concentración 1-2 horas después de administración), se deberán obtener niveles en plasma durante el pico máximo de concentración y antes de administrar la droga. Si tienen vida media larga, la colección de muestras puede seguir un horario más cómodo y menos relacionado a la hora de la última administración.
- d.- Si se desean obtener valores plasmáticos durante una infusión, tomar la muestra en la extremidad opuesta a la de la administración.

A

Al contar con los recursos anteriores, dentro de las indicaciones para obtener niveles plasmáticos de drogas, podemos considerar que nos acercamos a la individualización del trámite en forma de una terapéutica integral.

EVALUACION RAPIDA DE LA FUNCION RENAL

La determinación de la creatinina sérica ha sido ampliamente adoptada, como un método práctico de conocer la función renal (Filtración Glomerular) en la práctica clínica. La disminución de la tasa de filtración glomerular ha sido demostrada proporcionalmente al aumento de edad (15). Sin embargo, la determinación de creatinina sérica en grupos grandes de personas sanas, no ha mostrado cambio importante con la edad; por lo que el riesgo de sobre estimación de la tasa de filtración glomerular, parece existir si la creatinina sérica se usa como único parámetro de función renal en estos pacientes y podría llevarlos a intoxicaciones con drogas como digoxina o gentamicina, que son excretadas principalmente por el riñón.

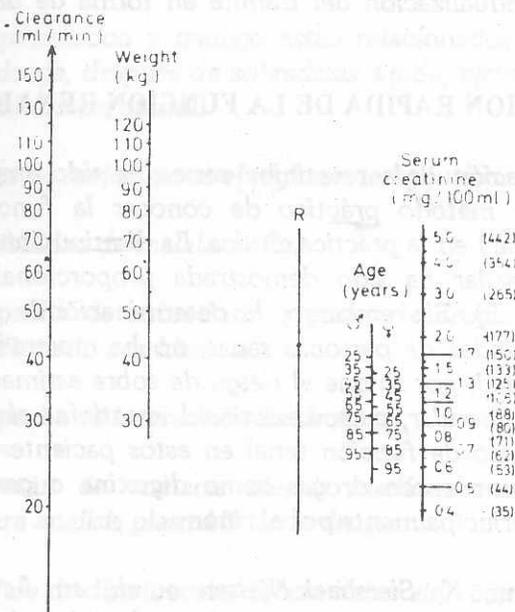
J. Kampmann, K, Siersbaek-Nielsen et al., en Acta Médica Escandinavia (15), proponen un sistema de evaluación rápido de la creatinina endógena, por medio de un nomograma para orientar al clínico acerca de la función renal del paciente supuestamente normal, la que se presenta a continuación:

Existen varios métodos para la corrección de dosis proporzional en la literatura: Dettli, Spang, Bennett, Hoel-Avery. A continuación se presenta un ejemplo de acuerdo a la determinación del factor de corrección de dosificación: (Según Höchner F. Caruthers, (3))

$$\text{Factor de Corrección} = \frac{1}{F(Kr-1) + 1}$$

Uso del nomograma: Conecte con una regla el peso del paciente en la línea superior de la izquierda con la edad del paciente en la cuarta línea. Note el punto de intersección en R y mantenga la regla en ese punto. Mueva la parte derecha de la escala inferior de creatinina sérica apropiada y el extremo izquierdo indica el medicamento de creatinina.

Nomograma para la evaluación del aclaramiento endógeno de creatinina



De acuerdo al aclaramiento de creatinina endógeno deberá cambiarse la dosis de la droga.

Existen varios métodos para la corrección de dosis propuestos en la literatura: Dettli, Spring, Bennet, Heel-Avery. A continuación se presenta un ejemplo de acuerdo a la determinación del factor de corrección de dosificación: (Según Bochner F. Carruthers, (3).

$$\text{Factor de Corrección} = \frac{1}{F(Kf-1) + 1}$$

** Uso del nomograma: Conecte con una regla el peso del paciente en la segunda línea de la izquierda con la edad del paciente en la cuarta línea. Note el punto de intersección en R y mantenga la regla en ese punto. Mueva la parte derecha de la regla al valor de creatinina sérica apropiado y el extremo izquierdo indica el aclaramiento de creatinina.

Donde:

- F= Fracción de la droga excretada sin cambio. (ver drogas individualmente)
- kf= Función renal relativa, calculada dividiendo el aclaramiento de creatinina endógeno por 120 ml/min.

Al calcular el factor de corrección se puede aplicar en cualquiera de las formas siguientes, según sea más conveniente para la droga estudiada:

- Al dividir la dosis que se determinó para la función renal normal por el factor de corrección, se continua con el mismo intervalo de dosis.
- Se continua con la misma dosis, pero se multiplica el intervalo de dosis que se determinó inicialmente para la función renal normal por el factor de corrección.
- Se reduce la dosis y se prolonga el intervalo apropiadamente.

Ejemplos:

Diogoxina:

F= 0.75 (cerca del 75o/o es excretada sin cambio en la orina). El paciente con función renal normal, recibe 0.25 mg. de digoxina diariamente. Con un aclaramiento de creatinina endógeno de 60 ml/min la dosis debería ser de 0.16 mg. diarios; considerando "a".

$$0.25/1.6 = 0.16 \text{ mg.}$$

donde el factor de corrección es igual a:

$$fc = \frac{1}{0.75 (60/120 - 1) + 1} = 1.6$$

Similarmente, si se tiene otro paciente tratado con 0.375/mg. diarios de digoxina con función renal normal, la dosis para este paciente con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min es: $0.375/2.7 = 0.139$ mg., diarios. Factor de corrección = 2.7

Gentamicina:

$F = 0.9$ (cerca del 90% es excretada sin cambios en la orina). En el paciente con función renal normal, se le da 80 mg., con intervalos de 8 horas. El intervalo de dosis para un paciente con aclaramiento de creatinina de 60 ml/min sería: 80 mg. cada $(8 \times 1.8 = 14.4)$ horas, o ajustando dosis: $80/1.8 = 44$ mg. cada 8 horas, o corrigiendo ambos a la vez: 40 mg. cada 7.2 horas.

$$\text{Factor de corrección} = \frac{1}{0.9 (60/120 - 1) + 1} = 1.8$$

La decisión de reducir la dosis, aumentar el intervalo de dosis o modificar ambos, depende de varias consideraciones. El mejor parámetro para determinar los intervalos de dosificación y dosis por administrarse son las concentraciones plasmáticas de la droga. Al reducir la dosis disminuye la concentración plasmática de ésta y al prolongar el intervalo de dosis se reduce la concentración total de la droga en el plasma. El régimen de reducción de dosis y prolongación del intervalo combinado, podría mantener una concentración plasmática más uniforme. Para digoxina, la reducción en la dosis, sería más adecuada para evitar las dosis máximas con efectos tóxicos. Con los antimicrobianos bacteriostáticos el método usual consiste en prolongar los intervalos de dosis.

EVALUACION DE LA FUNCION HEPATICA

Influencia de la Enfermedad Hepática:

El efecto de la enfermedad hepática en el metabolismo de drogas puede ser considerado en dos partes: 1) El efecto de la pérdida hepatocelular por si mismo, con una disminución en la cantidad de enzimas metabolizantes y 2), el efecto de perfusión hepática alterada como ocurre en cirrosis (5).

No todas las drogas son afectadas por la enfermedad del parenquima hepático, a pesar de que en su mayoría son metabolizadas en el hígado. El efecto principal consiste en la prolongación de la vida media de la droga. Entre estas drogas tenemos: amobarbital, cerbenicilina, cloranfenicol, diazepam, hexobarbital, isoniazida, lidocaina, meperidina, meprobamato, fenobarbital, prednisona, rifampicina y tolbutamida (2).

El aclaramiento de drogas por el hígado depende directamente de la cantidad de tejido hepático activo y del flujo sanguíneo que llega al tejido funcionante y de la droga en estudio.

La tasa con la cual el hígado aclara una droga se conoce como "tasa de extracción hepática", esto es la cantidad de droga aclarada por circulación hepática, algunas drogas presentan tasas de extracción alta, es decir, un primer paso por el hígado aclara casi en su totalidad la droga del cuerpo, algunas de estas drogas son: propanolol, meperidina, propoxifeno y lidocaina; mientras otras drogas como: antipirina, warfarina, tolbutamida, diazepam, fenilbutazona y difenilhidantoina tienen baja tasa de extracción (2).

Las concentraciones plasmáticas de proteínas juegan un papel importante, debido a que una droga con una tasa alta de extracción, como propanolol, puede presentar niveles altos secundarios a mayor volumen de distribución en presencia de hipoproteíнемia, ya que la mayoría de la droga libre, no sufrirá extracción hepática y conducirá a concentraciones tóxicas, en

contraposición, las drogas como difenilhidantoina, con tasas de extracción bajas, estando unida a la proteína presentará niveles disminuidos, al encontrarse menos droga unida a la proteína y por lo tanto, más drogas libre (2).

Es bastante difícil determinar el grado de aclaramiento hepático de una droga, debido a situaciones en donde no es factible determinar el grado de compromiso hepático y circulatorio.

Evaluación de la Función Hepática:

Historia

Dentro de los datos personales deberá investigarse: historia previa de "indigestión", intolerancia a las grasas y dolor en el cuadrante superior derecho sugestivos de colelitiasis o coledocolitiasis; pérdida de peso, ascitis relacionadas con enfermedades neoplásicas; aversión a fumar, color de las heces y orina sugestivos de hepatitis, y cirugía previa del árbol biliar. El prurito y la ictericia se relacionan con colestasis; ictericia, fiebre y escalofríos sugieren colangitis u obstrucción biliar extrahepática.

La historia de ingesta alcohólica deberá considerarse un punto importante en nuestro medio y confirmarse con familiares cercanos. La ocupación del paciente se deberá analizar en detalle, así como las características del medio ambiente donde se desenvuelve, exposición a tóxicos como tetracloruro de carbono, berilio o cloruro de vinilo. El uso de drogas; narcóticos, alucinógenos, estimulantes, clorpromazina o anticonceptivos orales que se ha determinado produce lesión hepática.

La historia familiar es importante con relación a ictericia, anemia esplenomegalia o colecistectomía; una historia positiva puede ayudar en el diagnóstico de anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia familiar o cálculos. En la degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson), puede haber historia familiar de temblor fino o

anormalidades neurológicas.

Pruebas de Funcionamiento Hepático:

Las pruebas hepáticas en su mayoría detectan lesión celular, (tests de enzimas: transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, gama glutamiltransferasa) o respuesta a la lesión (tests de globulinas, bilirrubinas, tiempo de protrombina, tests de anticuerpos: HB_SAg, alfa-feto proteína); por lo que una combinación de ambos tipos de exámenes, son necesarios para correlacionarlos y obtener mejor orientación.

Es conveniente considerar la mala función hepática en términos de necrosis o colestasis. La necrosis puede ser aguda o crónica; la colestasis intra o extrahepática.

La necrosis aguda está caracterizada por salida excesiva de enzimas citoplasmáticas. A menos que la muerte celular sea extensa, las enzimas unidas a las mitocondrias, como la transaminasa glutámico oxalacética no se pierde, y la relación transaminasa glutámico oxalacética a transaminasa glutámico pirúvica es menor de uno. Excepto en hepatitis crónica persistente, la necrosis crónica se distingue por una reacción a la lesión, ejemplo: elevación de los niveles de globulina sérica (4).

La colestasis ya sea intra o extrahepática, difusa o localizada causa aumento en la fosfatasa alcalina y en la gama glutamil transferasa, (23). Las bilirrubinas totales están aumentadas en todos los tipos de colestasis, excepto en la colestasis focal intrahepática. Por lo tanto, en pacientes con metastasis hepáticas o granuloma, fosfatasa alcalina y gama glutamiltransferasa están elevadas, pero la bilirrubina total está normal (5).

Tests de Función Hepática:

FA: Fosfatasa Alcalina DHL: Deshidrogenasa Láctica

TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética Bilirrubinas totales

TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica GGTF: Gama glutamil transferasa

Interpretación del uso combinado de los tests de función hepática

- 1.- Determinación de FA y TGO
Información: Determinación si existe o no enfermedad hepática.
- 2.- Determinación de FA, TGO y GGTF=normales
Información: Eliminación de sospecha que pudiera existir después del paso No. 1.
- 3.- GGTF/FA= 2/1
Información: Trastorno de origen hepático
- 4.- GGTF/FA=menor de 2/1 o GGTF= normal
Información: Trastorno de origen oseó.
- 5.- Predominancia de TGO sobre FA
Información: Sugestivo de necrosis, entre más elevado el nivel de TGO más aguda o más activa la necrosis.
- 6.- Albumina/Globulina invertida
Información: Implica actividad de enfermedad hepática crónica.
- 7.- DHL elevada dos veces lo normal, predominancia de TGO
Información: Necrosis hipóxica (insuficiencia cardíaca, shock, anemia megaloblástica complicando enfermedad hepática).

- 8.- Relación GGTF/FA mayor de 5:1
Información: Enfermedad hepática alcohólica activa
- 9.- FA predomina sobre TGO, + Bilirrubinas elevadas + **
Información: Colestasis intrahepática difusa u obstrucción extrahepática. ** + colangitis clínica=extrahepático **+ historia de uso de fenotiazina= intrahepático.
- 10.- FA predomina + Bilirrubinas normales
Información: Colestasis focal intrahepática.
- 11.- FA predomina, + Bilirrubinas normales, + DHL elevada (más de dos veces lo normal)
Información: Considerar tumor hepático.
- 12.- Bilirrubinas totales elevadas o DHL elevada + Bilirrubinas menores de 5 mg/dl.
Información: Probable hemólisis más que enfermedad hepática.

Los niveles de tiempo de protrombina solamente nos indican severidad de lesión, tiempo de protrombina que exceden el control por más de dos segundos y no se corrige con la administración de vitamina K, indica enfermedad hepática severa (4).

Las pruebas hepáticas deberán evaluarse conjuntamente con los datos clínicos, como informamos anteriormente sólo nos orientan a posibles trastornos, colestasis o necrosis, que deben considerarse en el paciente que está bajo terapéutica medicamentosa.

INCIDENCIA DE LAS INTERACCIONES REGISTRADAS

DROGA	Interacción Farmacocinética						I. Farmacodinámica	Total	
	Disposición Disminuida			Disposición Aumentada					
	IA	IB	IC	ID	IIA	IIB			IIC
A.S.A.				3			1	2	6
Furosemide								2	2
Digoxina	1							16	17
Gentamicina								2	2
DFH	1			3			1	22	29

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Avery G. Guide to Clinically Important Drug Interactions in: Drug Treatment. 2nd. Edition: 1267 1976.
- 2.- Black, M.: Liver Disease and Drug Therapy. Med. Clin. North Am. 58:1051-1057 1974.
- 3.- Bochner F. Carruthers G. et al.: Handbook of Clinical Pharmacol. Little Brown 1978. pag 10-11
- 4.- Burke D.: Hepatic Function Testing. Postgraduate Med. 64:177-185 1978.
- 5.- Burke D.: Liver Function. Hum Pathol. 6:273-286 1975.
- 6.- Christensen L. Skousted, L. Inhibition of Drug Metabolism by Cholaramphenicol. Lancet 2:1397-1399, 1969.
- 7.- Diccionario Medicobiologico University. Editorial Interamericana. pag. 1123 1966.
- 8.- Dieckmann, W. Davis M.: Does the administration of Diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? Am. J. Obst Gynecol. 66:1062-1075 1953
- 9.- Garretson L. Perol J.: Methylphenidate Interaction with both anticonvulsivant and ethyl biscoumacetate. A new action of methylphenidate, J.A.M.A. 207:2053-2056 1969.
- 10.- Gibaldi, M. Feldman, S.: Mechanisms of surfactant effects on drug absorption, J. pharm. Sci. 59:579 1970
- 11.- Gifford, R.: Bethanidine sulfate a new antihypertensive agent. J.A.M.A. 193:901-905 1965.
- 12.- Gugler, R. Shoeman.: Pharmacokinetics of drugs in patients

with nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 55:1182-1189
1975

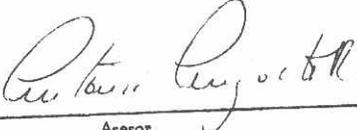
- 13.- Herbst, A. Poskanzer, D.: Prenatal exposure to stilbestrol A prospective comparison of exposed female offspring with unexposed controls. *N.Engl. J. Med.* 231:360-381 1975
- 14.- Jubiz, W. Meikle A.: Effect of diphenylhydantoin on metabolism of dexamethazone. *New Engl. J. Med.* 283: 11-14, 1970.
- 15.- Kampmann J. Siersbaek-Nielsen et al.: Rapid Evaluation of Creatinine Clearance. *Acta Med. Scand.* 196:517-20 1974
- 16.- Koch-Wesser, J. Sellers, E.: Drug Interactions with coumarin anticoagulants. *New. Engl. J. Med.* 285:487-498, 547-558 1971.
- 17.- Kunin C. Finland M.: Clinical Pharmacology of the Tetracyclines Antibiotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2:51-69 1961.
18. Kutt H. Brennan R.: Diphenylhydantoin Intoxication a complication of isoniazid therapy. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 101:377-384 1970
- 19.- Kutt H.: Biochemical and genetic factors regulating dilantin metabolism in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 179:704-722
20. Lawson D. Herschell J.: Drug prescribend in hospitals an international comparison. *American Journal of Public Health* 66:644-648 1976.
- 21.- Levy, G. Hayes, B. Physiochemical bases of the buffered acetyl-salicylic acid controversy. *New. Engl. J. Med.* 262:1053-58 1960
- 22.- Levy, G. O'Reilly, R.: Pharmacokinetics analyses of the

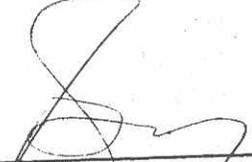
effect of barbiturate on anticoagulant action of warfarin in man. *Clin. pharmacol. Ther.* 11:372-377, 1970

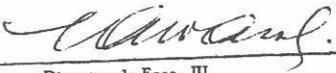
- 23.- Lumb G. Gambino S.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as indicator of disease of liver, pancreas or bone. *Clin. Chem.* 18:358-362 1972.
24. Manerg Miller, N.: Metabolism of amylobarbitane in patients with chronic liver disease. *Brit. J. Pharmacol.* 44:549-560 1972
- 25.- *Medical Letter. Adverse Drug Interactions.* Vol. 21:4-18 1979
- 26.- Mitchell, J.R. Cavanaugh J. Arias L.: Guanethidine and related agents. III Antagonism by drugs that inhibit the norepinephrine pump in man. *J. Clin. Invest.* 49:1596-1604. 1970
27. Nies A. S.: Drug Interaction. *Med. Clin. North Am* 58:965-975 1974
28. Oates J. Wilkinson G. Interactions between drugs in Principles of Drug Therapy, Thorn. 379-383 1980
- 29.- Prescott L.F.: Pharmacokinetic Drug Interaction. *Lancet* 2 1239-1243 1969
- 30.- Prescott L. F.: Gastrointestinal Absorption of Drugs *Me Clin. of North Am.* 58:914 1974
- 31.- Reidenberg G.M. Odar-Cederlöf. Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylnipramine in plasma from patients with poor renal function. *N. Engl. J. Med.* 285:264-267 1971
- 32.- Reidenberg G.M.: Individualization of Drug Therapy. *Me Clin. North Am.* 58:905-1161 1979

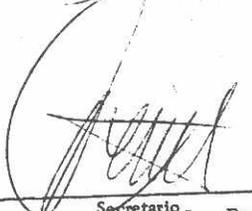
- 33.- Roth, G. Majirus P.W.: The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. Acetylation of a particulate fraction protein. J. Clin. Invest. 56:624-632 1975.
- 34.- Rubin L. Lieber, C.: Alcohol, other drugs and the liver Ann Intern. Med. 69:1063-1067, 1968.
- 35.- Sheiner L.B. Tozer T.: The use of plasma concentration of drugs. In Principles of Drug Therapy, Thorn, 382. 1980
- 36.- Shen D. Gibaldi, M. et al.: Pharmacokinetics of bethanidine in hypertensive patients. Clin. Pharmacol. Ther. 17:363-373 1975
- 37.- Solomon, H. M. Abrams, W.: Interactions between digitoxin and other drugs in man. Amer. Heart J. 83:277-280 1972
38. The University Group Diabetes Program. A study of hypoglycemic agents on vascular complication in patients with adult onset diabetes. 19(suppl. 2): 789-830 1970
- 39.- Vessel E. S. and Page J.: Genetic control of the phenobarbital induced shortening of plasma antipyrine half lives in man. J. Clin. Invest. 48:2202-2209 1969.

Br. 
~~Marco Tulio Alvarez Panpagua~~

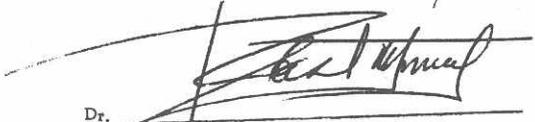
Dr. 
 Asesor.
 Antonio Anzuetto

Dr. 
 Revisor.
 José Luis Bran

Dr. 
 Director de Fase III
 Carlos Waldheim

Dr. 
 Secretario
 Raul A. Castillo Rodas

Vo. Bo.

Dr. 
 Decano.
 Rolando Castillo Montalvo