

## FARMACOLOGIA

### INTERACCIONES FARMACOS - AINES

**JOSE ALEJANDRO HERRERA R.**  
*Profesor Titular de Farmacología*  
*Departamento de Ciencias*  
*Fisiológicas*  
*Facultad de Salud*  
**UNIVALLE**

Los AAINES (Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) se encuentran entre los fármacos más ampliamente usados. Con este tipo de fármacos se reportan frecuentemente interacciones farmacológicas. Estas interacciones pueden ser de naturaleza farmacocinética (interferencia por un fármaco con la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de otro fármaco, que causa un cambio en la concentración del fármaco activo en el tejido efector) o farmacodinámica (relación concentración-respuesta alterada en el tejido efector). Las interacciones farmacocinéticas pueden dividirse en tres clases: (1) Fármacos que afectan la farmacocinética de un AAIINE. (2) Un AAIINE que interfiere con la farmacocinética de otro AAIINE, y (3) AAINES que alteran la farmacocinética de otro fármaco.

Aunque la farmacocinética de algunos AAINES puede ser afectada significativamente por la administración concurrente de algunos otros fármacos (Incluyendo otros AAINES), este tipo de interacciones puede llegar ocasionalmente a complicaciones serias. La administración concurrente de antiácidos o sucralfato puede disminuir la velocidad de absorción oral de AAINES, pero generalmente tiene poco efecto. El uso de antiácidos aumenta el pH urinario, que lleva a aumentar la excreción renal de ácido salicílico no cambiado y disminuir las concentraciones plasmáticas de este agente analgésico. El agente bloqueador de receptores H<sub>2</sub> cimetidina inhibe el metabolismo oxidativo de muchos fármacos admi-

nistrados concurrentemente, incluyendo ciertos AAINES. El probenecid inhibe la secreción renal de glucuronidos, lo que podría llevar a acumulación en plasma de aquellos AAINES eliminados primordialmente por la formación de acilglucuronidos lábiles tales como el naproxeno, ketoprofeno, indometacina, carprofeno.

La colestiramina disminuye la absorción oral de muchos fármacos administrados concurrentemente, incluyendo AAINES. También pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de aquellos AAINES bajo circulación enterohepática (v.gr. piroxicam, texonicam) por interrupción del ciclo enterohepático. Los corticoides estimulan la depuración del ácido salicílico, y llevan a disminuir las concentraciones plasmáticas de salicilatos. Las concentraciones plasmáticas de muchos AAINES son reducidas significativamente cuando estos son coadministrados con aspirina. La relevancia clínica de la mayoría de estas interacciones no está bien establecida. Sin embargo, en aquellos casos donde la interacción lleva a concentraciones plasmáticas elevadas de AAIINE, se debe tener especial precaución en evitar la acumulación excesiva de éste, especialmente en pacientes ancianos y/o muy enfermos, que pueden ser más sensibles a los efectos laterales gastrointestinales y renales más serios de estos agentes.

En virtud de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, los AAINES pueden afectar significativamente la disposición cinética de numerosos otros fármacos. Ellos pueden desplazar otros fármacos de sus lugares de unión a proteínas plasmáticas, inhibir su metabolismo o interferir con su excreción renal. Si el fármaco afectado tiene un índice terapéutico estrecho, la interacción puede ser clínicamente significativa. Los AAINES pirazolónicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona) inhiben el metabolismo de muchos fármacos, tales como las

cumarinas anticoagulantes, antidiabéticos orales y anticonvulsivos como la fenitoína. Los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de sus sitios de unión en las proteínas plasmáticas. Además, la aspirina aumenta el riesgo de hemorragia por inhibición de la función plaquetaria y por producción de erosiones gástricas. El efecto hipoglicémico de las sulfonilúreas puede ser aumentado por altas dosis de salicilatos a través de un efecto hipoglicémico intrínseco. En todos estos casos se deben usar AAINES alternativos que no interactúen con estos agentes. La mayoría, si no todos los AAINES, interfiere con la excreción renal de litio y metotrexato, lo que puede llevar a severas reacciones tóxicas debido a concentraciones plasmáticas elevadas de estos dos fármacos.

Finalmente, ocurren interacciones clínicamente importantes entre AAINES, diuréticos y agentes antihipertensivos. Estas interacciones son principalmente de naturaleza farmacodinámica y en la mayoría de los casos parece ser el resultado del efecto inhibitorio de los AAINES sobre las prostaglandinas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BAAR, H.A., 1986. Agents and Actions Supl. v19: 321
2. LANDSDORP, D. et al. 1990. Int. J. Clin. Pharmacol. v28 #7: 295.
3. VERBEECK, R.K. 1990. Clin. Pharmacokinet. 19(1): 44.

TABLA I - INTERACCIONES FARMACOCINETICAS  
FARMACO-AAINE Y AAINE-AAINE

Combinación	Efecto	Acción sugerida
Antiácido-AAINE	Velocidad absorción reducida de algunos AAINEs. Absorción reducida de naproxeno, diflunisal, fendosal con ciertos antiácidos.	No relevante  Uso de antiácidos alternativos
Antiácidos-aspirina	Concentraciones plasmáticas disminuidas de salicilatos debido a aumento pH orina.	Uso de AAINE alternativo o de dosis moderada de antiácidos
Sucralfato-AAINE	Absorción reducida de algunos AAINEs.	No relevante
Cimetidina-AAINE	Concentraciones aumentadas en plasma de flurbiprofeno, piroxicam.	Significancia clínica desconocida
Probenecid-AAINE	Concentraciones aumentadas de AAINEs que forman acil-glucuronidos (naproxeno, ketoprofeno, carprofeno, indometacina).	Reducir dosis de AAINEs o seleccionar AAINEs alternativos
Colestiramina AAINE	Reduce la absorción de compuestos ácidos como los AAINEs. Reduce las concentraciones en plasma de algunos AAINEs por interrupción del ciclo enterohepático.	Separar lo más posible el tiempo de las dos medicaciones Fenómeno no bien estudiado y de significación clínica desconocida
Corticoides-AAINE	Reduce las concentraciones plasmáticas de salicilatos.	Evitar la combinación o ajustar las dosis de aspirina y monitorizar las concentraciones de salicilatos.
Anti-conceptivos orales AAINE	Aumentan la depuración plasmática de salicilatos y diflunisal	Significancia clínica desconocida
Aspirina-AAINE AAINE-AAINE	Disminuye las concentraciones plasmáticas de AAINEs. Diflunisal aumenta las concentraciones plasmáticas de indometacina.	Significancia clínica desconocida  Evite esta combinación

TABLA II - INTERACCIONES FARMACOCINETICAS  
AAINE-FARMACO

Clase de fármaco	Efecto del AAINE	Acción sugerida
Anticoagulantes orales	La aspirina aumenta la respuesta hipotrombinémica. Los AAINEs pirazolónicos inhiben el metabolismo de los anticoagulantes orales.  Todos los AAINEs causan aumento del riesgo de hemorragia por inhibición de la función plaquetaria y daño mucosal gástrico.	Evitar la aspirina  Evitar fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona Se pueden usar otros AAINEs pero la respuesta anticoagulante debe ser monitorizada
Hipoglucemiantes orales	La aspirina (altas dosis) potencia efectos hipoglucemiantes. Los AAINEs pirazolónicos inhiben el metabolismo de las sulfonilureas.	Evite la aspirina fenilbutazona oxifenbutazona azapropazona. Seleccione AAINEs alternativos
Anticonvulsiantes	Los AAINEs pirazolónicos inhiben el metabolismo de la fenitoína. La aspirina desplaza de los sitios de unión a proteínas plasmáticas a la fenitoína. La aspirina desplaza al ácido valproico de sus sitios de unión a las proteínas del plasma e inhibe su metabolismo.	Use AAINEs alternativos  Use AAINEs alternativos
Digoxina	Los AAINEs pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina (v.gr. en el anciano y en función renal reducida).	Monitorizar intensamente las concentraciones plasmáticas de digoxina Reducir dosis de metotrexato y monitorizar intensamente concentraciones plasmáticas de metotrexato
Metotrexato	Los AAINEs (posiblemente todos) reducen la depuración del metotrexato llevándolo a elevadas concentraciones y toxicidad	Reducir las dosis de litio y monitorizar intensamente las concentraciones plasmáticas
Litio	Los AAINEs (posiblemente todos) reducen excreción renal de litio, llevándolo a concentraciones elevadas y toxicidad.	Evitar aspirina AAINEs alternativos
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	La aspirina disminuye la unión a proteínas plasmáticas y la excreción renal de la acetazolamida	Evitar aspirina AAINEs alternativos