

# Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos.

***Drug interactions related to the administration of beta-lactam antibiotics.***

José María Flores Ramos,\* María Guadalupe Ochoa Zaragoza,\*\* Lesley Lorena López Rodríguez,\*\*\*  
Erika Alejandra Trejo Partida,\*\*\* Alexis Guillermo Morelos Valencia\*\*\*

## RESUMEN

Los antibióticos betalactámicos son los que más se usan en el tratamiento y profilaxis de las infecciones odontogénicas. Con frecuencia es necesario prescribir un segundo antibiótico que incremente el efecto del primero. Debido a ello se hizo una revisión de los antibióticos y otros medicamentos que administrados simultáneamente o en forma secuencial con betalactámicos producen efectos deseados (sinergismo, potenciación) o indeseados (antagonismo) o provocan efectos adversos en el organismo.

**Palabras clave:** Interacciones, antibióticos, betalactámicos, penicilina, amoxicilina, cefalosporinas, sinergismo, potenciación, antagonismo.

## ABSTRACT

Beta-lactams are the most commonly used antibiotics in the treatment and prophylaxis of odontogenic infections. It is often necessary to prescribe a second antibiotic to increase the effect of the first. For this reason, we performed a review of antibiotics and other medications which, when administered simultaneously or sequentially with beta-lactams, produce desirable (synergism, potentiation) or undesirable (antagonism) effects or provoke adverse effects in the organism.

**Key words:** Interactions, antibiotics, beta-lactams, penicillin, amoxicillin, cephalosporins, synergism, potentiation, antagonism.

## INTRODUCCIÓN

Un gran porcentaje de la población consume medicamentos a lo largo de su vida, sobre todo en la edad adulta, etapa en la que predominan las enfermedades crónicas, las cuales con frecuencia requieren ser tratadas ya sea con uno o más fármacos o bien, el paciente puede padecer dos enfermedades simultáneamente y es tratado con fármacos para ambas condiciones.<sup>1,2</sup> La administración simultánea o secuencial de dos fármacos para tratar el mismo padecimiento se realiza por lo regular con la intención de lograr efectos sinérgicos e incrementar el efecto medicamentoso,

pero teniendo en cuenta ciertos principios farmacológicos.<sup>3,4</sup> Sin embargo, este propósito puede fracasar cuando se combinan dos fármacos que interaccionan entre sí o con los alimentos ingeridos y se producen efectos antagónicos.<sup>5</sup>

Por interacción farmacológica se entiende la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea de otro fármaco, plantas medicinales, alimentos o agentes ambientales.<sup>6</sup> En el caso particular de pacientes que cursan con procesos infecciosos en los que hay que prescribir más de un antibiótico, antes de seleccionar una combinación adecuada es menester estar informado de las posibles interacciones, ya que las consecuencias de tal interacción se reflejarán no sólo en los microorganismos, sino también en el paciente.<sup>3</sup> Las interacciones entre dos medicamentos pueden originar efectos deseados o indeseados, pudiendo dar como resultado lo siguiente:

- **Sinergismo.** Dos fármacos en administración conjunta producen un efecto mayor que la suma de cada uno de ellos cuando se administran por separado.

\* Cirujano Bucal. Doctor en Ciencias Fisiológicas en Farmacología. Profesor de Farmacología y de Cirugía Bucal. Responsable de la Clínica del Dolor Orofacial. Unidad Académica de Odontología. Universidad Autónoma de Nayarit. Tepic, Nay. México.

\*\* Cirujano Bucal adscrita al Servicio de Estomatología. Hospital Civil «Dr. Antonio González Guevara». Tepic, Nay. México.

\*\*\* Estudiante del 10o semestre de la Licenciatura en Cirujano Dentista. Universidad Autónoma de Nayarit. Tepic, Nay. México.

Recibido: Julio 2016. Aceptado para publicación: Julio 2016.

- *Adición o suma.* La suma del efecto de cada fármaco administrado por separado es igual al efecto que produce la combinación.
- *Potenciación.* Un fármaco carece de efecto o éste es demasiado bajo, pero al administrarlo en combinación se incrementa el efecto del otro fármaco.
- *Antagonismo.* Un medicamento interfiere en la acción de otro provocando una disminución del efecto.<sup>7-9</sup>

## ANTECEDENTES

Se han reportado distintos tipos de interacciones farmacológicas, entre las cuales se encuentran las farmacocinéticas, farmacodinámicas, químicas y fisiológicas.<sup>4</sup> Una interacción farmacocinética es aquélla en la que un fármaco afecta la absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas, metabolismo o excreción de otro fármaco.<sup>7</sup> La interacción farmacodinámica se distingue por el hecho de que dos medicamentos (o un medicamento y una sustancia endógena) compiten por el mismo receptor como es el caso de la atropina que bloquea reversiblemente los receptores muscarínicos de acetilcolina.<sup>10</sup> La interacción química implica la unión química entre dos fármacos, en la que uno de ellos bloquea el efecto del otro, como el sulfato de protamina que antagoniza con la heparina; el dimercaprol como antídoto en intoxicaciones por mercurio, arsénico y oro<sup>11</sup> o los cationes divalentes o trivalentes como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Al}^{3+}$  que forman quelatos con la tetraciclina e inhiben su absorción.<sup>12,13</sup> La interacción fisiológica ocurre cuando dos fármacos o dos sustancias endógenas son agonistas en receptores de diferente naturaleza y producen efectos opuestos en el mismo sistema; la adrenalina que activa receptores adrenérgicos alfa contrarresta el efecto vasodilatador de la histamina sobre receptores  $\text{H}_1$ .<sup>14</sup> Dependiendo de la interacción medicamentosa que se produzca será la acción producida en el organismo. No sólo es deseable buscar efectos sinérgicos como los que se producen durante la administración conjunta, por ejemplo entre antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos<sup>7</sup> o entre analgésicos no esteroideos y cafeína,<sup>15</sup> sino que también según las circunstancias se requerirá producir un antagonismo en casos de intoxicación para bloquear por ejemplo, el efecto de la morfina por medio de la naloxona<sup>16</sup> o para contrarrestar con flumazenilo los efectos tóxicos de una sobredosis de benzodiacepinas.<sup>17</sup>

Existen varios métodos para detectar interacciones entre dos antibióticos, uno de ellos se realiza mediante el análisis isobolográfico, en el que una concentración de 25% o menor que la concentración inhibitoria míni-

ma (CIM) de cada medicamento inhibe la proliferación bacteriana (sinergismo); si se necesita 50% de la CIM de cada fármaco, el resultado será aditivo y si se requiere más de 50% de la CIM de cada antibiótico, se presenta un antagonismo.<sup>18</sup>

Las infecciones odontogénicas causadas por bacterias son sensibles a la administración de antimicrobianos. Entre los antibióticos más comunes empleados en odontología se encuentran los betalactámicos.<sup>19,20</sup> Los betalactámicos se caracterizan por inhibir la síntesis de peptidoglucanos en la pared celular bacteriana, lo que produce un efecto bactericida.<sup>21</sup> En este grupo se incluyen las penicilinas, cefalosporinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, carbapenémicos, monobactámicos y los inhibidores de betalactamasas.<sup>19,22</sup> Las penicilinas G y V son muy activas contra cocos grampositivos susceptibles, pero se hidrolizan fácilmente por las penicilinasas. Para darse una idea de la efectividad de la penicilina G en la mayoría de estreptococos, una concentración menor de 0.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$  suele ser suficiente para eliminarlos.<sup>23</sup> Las penicilinas antiestafilocócicas semisintéticas como la meticilina, nafticina o las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina) son resistentes a las penicilinasas y muy activas contra *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Una concentración de entre 0.05 a 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de dicloxacilina tiene un gran efecto bactericida.<sup>23,24</sup> Las penicilinas semisintéticas ampicilina y amoxicilina se caracterizan por poseer un amplio espectro de actividad que incluye microorganismos grampositivos y gramnegativos; no obstante, siguen siendo susceptibles a las betalactamasas, a menos que se administren en combinación con ácido clavulánico o sulbactam. Las carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y las ureidopenicilinas (mezlocilina y piperacilina) son especialmente útiles contra diferentes cepas de *Pseudomonas*, mientras que los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) son otra clase de betalactámicos que poseen un espectro más amplio de actividad y el monobactámico aztreonam actúa principalmente contra gérmenes gramnegativos como las *Enterobacteriaceae*.<sup>23,13</sup>

La mayoría de los medicamentos se metabolizan en el hígado, particularmente en la familia del citocromo P450, constituido por abundantes enzimas microsómicas ubicadas en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, así como en los enterocitos del intestino delgado. Estas enzimas se agrupan en subfamilias o isoformas, entre las cuales las más abundantes son CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Esta última participa en el metabolismo de más de 50% de los medicamentos.<sup>25,26</sup> Dependiendo del papel que desempeñen

los medicamentos en las enzimas microsómicas hepáticas que constituyen el citocromo P450, se clasifican como fármacos inductores o fármacos inhibidores, o bien son sustratos. Los medicamentos inductores son aquéllos que inducen una gran actividad metabólica en una determinada isoforma del citocromo P450, con la potencial consecuencia de disminuir los niveles plasmáticos de los medicamentos que se metabolizan en dicha isoforma. Los medicamentos inhibidores reducen la actividad metabólica de una isoforma específica, dando como resultado acumulación del fármaco sustrato para esa subfamilia con consecuencias similares a las producidas por una sobredosis. Un sustrato es un fármaco que se metaboliza en una particular subfamilia del citocromo P450 como puede ser por ejemplo, la isoforma CYP3A4.<sup>25</sup>

## INTERACCIONES ENTRE BETALACTÁMICOS Y OTROS ANTIBIÓTICOS

La administración concomitante de antibióticos betalactámicos con aminoglucósidos es quizá la más conocida de las combinaciones farmacológicas que producen sinergismo.<sup>7</sup> Los betalactámicos son activos contra una gran variedad de microorganismos, incluyendo cocos grampositivos y bacilos aerobios y anaerobios gramnegativos, mientras que los aminoglucósidos son activos contra bacterias aerobias gramnegativas.<sup>23</sup> El sinergismo obtenido por la administración conjunta de estos fármacos podría ser en parte debido a esta propiedad, aunque la inhibición de la síntesis de peptidoglicanos de la pared bacteriana inducida por los betalactámicos favorece el ingreso de los aminoglucósidos al citoplasma bacteriano donde interfieren en la síntesis de proteínas al causar una lectura errónea y una terminación prematura de la traducción del mRNA en la subunidad ribosómica 30S.<sup>7,26,27</sup> Esta propiedad sinérgistica se representa mediante el simple modelo matemático  $1 + 1 = 3$ .<sup>7</sup> Los aminoglucósidos presentan una alta polaridad, lo que impide su entrada al citoplasma del microorganismo, pero la permeabilidad de la pared bacteriana provocada por los betalactámicos solventa este inconveniente.<sup>24</sup> Ésta es la única combinación que produce sinergismo entre inhibidores de la síntesis de proteínas de la pared bacteriana (betalactámicos) e inhibidores de la síntesis de proteínas ribosomales (aminoglucósidos) y el sinergismo se obtiene también en virtud de que ambos grupos de fármacos son bactericidas.<sup>28</sup> El empleo de betalactámicos simultáneamente con aminoglucósidos requiere por tanto mucha precaución. Además de que el uso de aminoglucósidos está restringido en pacientes con falla renal,<sup>29</sup> no deben mezclarse

con los betalactámicos, es decir en el caso de que se recomiendan por vía intravenosa deben administrarse por separado, no en la misma solución intravenosa, ya que de lo contrario el efecto se reduce significativamente, llegando a producirse un antagonismo.<sup>7,11,28</sup> El modelo matemático que representa esta acción se ejemplifica como  $1 + 1 = 0$ . En el paciente dental ambulatorio con función renal normal con infección de moderada a grave, por lo general puede recomendarse un betalactámico de amplio espectro por vía oral, o una cefalosporina de primera o segunda generación y un aminoglucósido por vía parenteral para producir sinergismo.<sup>7</sup> Aun cuando esta medida deberá complementarse con la incisión y drenado del material purulento,<sup>30</sup> por lo regular no se recomienda la administración simultánea de dos betalactámicos, pues no se obtienen mejores resultados que si se emplea un betalactámico solo; sin embargo, el uso de los inhibidores de betalactamasas tales como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam mezclados con aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), carboxipeptidilinas (ticarcilina) y ureidopenicilinas (piperacilina) son un claro ejemplo de potenciación, la cual se representa de manera simple como  $0 + 1 = 2$ .<sup>7</sup> Los inhibidores de betalactamasas son betalactámicos que carecen de actividad antibacteriana pero incrementan significativamente el efecto de las penicilinas.<sup>13</sup> Se unen de manera covalente a las betalactamasas (enzimas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas que hidrolizan los antibióticos betalactámicos) y las inactivan, protegiendo así los antibióticos que normalmente son sustratos de estas enzimas.<sup>19,13</sup> En México se encuentran preparados que contienen amoxicilina/ácido clavulánico; amoxicilina/sulbactam; ampicilina/sulbactam; ticarcilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam.<sup>31</sup> Incluso si en odontología es común emplear amoxicilina como el antibiótico de primera elección, es menor el porcentaje de dentistas que la prefieren combinada con ácido clavulánico.<sup>20</sup> Por otro lado, no se recomienda el uso de bactericidas (penicilinas) de manera simultánea con bacteriostáticos (tetraciclinas o macrólidos) porque se reduce el efecto de las penicilinas.<sup>32</sup> Lo anterior se debe principalmente a que los bacteriostáticos inhiben la división celular y la síntesis de proteínas y éstas son necesarias para que los bactericidas cumplan su misión.<sup>18</sup>

Aparte de las penicilinas, la administración de una cefalosporina o de un glucopéptido como la vancomicina conjuntamente con un aminoglucósido, también produce efectos sinérgicos.<sup>24</sup> No obstante, el uso de vancomicina/aminoglucósidos puede ocasionar severo daño renal con elevación de la creatinina sérica.<sup>33</sup>

Las infecciones odontogénicas causadas por gérmenes anaerobios responden bien al metronidazol, antibiótico de la familia de los nitroimidazoles, con efecto bactericida.<sup>19</sup> Sin embargo, las infecciones más agresivas o refractarias podrían requerir un tratamiento farmacológico combinado. Se investigó con resultados positivos si la combinación de amoxicilina y metronidazol resultaría efectiva al producir sinergismo contra el *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, bacilo anaerobio facultativo gramnegativo. Mientras que la amoxicilina cubre la mayoría de microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, el metronidazol destruye microorganismos anaerobios.<sup>34</sup> Otras investigaciones recientes también dan soporte a esta combinación de antibióticos al encontrarle efectos sinérgicos contra algunas especies de microorganismos y una mejor eficacia clínica.<sup>35,36</sup>

Aunque no es un antibiótico de uso rutinario, se ha encontrado sinergismo *in vitro* cuando se combina fosfomicina con antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos o fluoroquinolonas.<sup>22</sup> Por otra parte, la degradación del imipenem, un antibiótico carbapenémico, se retrasa cuando se combina con cilastatina, una sustancia química que inhibe a la enzima dipeptidasa en el túbulos renal proximal y en consecuencia el nivel plasmático del imipenem permanece durante más tiempo (*Cuadro I*).<sup>23</sup>

## INTERACCIONES ENTRE BETALACTÁMICOS Y DIVERSOS MEDICAMENTOS

El tratamiento antibiótico de las infecciones odontogénicas generalmente se acompaña de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para reducir la inflamación y el dolor. No obstante, esta forma de prescripción farmacológica puede acarrear interacciones farmacológicas indeseadas. Las cefalosporinas por ejemplo, pueden ser desplazadas de sus sitios de unión de las proteínas plasmáticas al ser administradas conjuntamente con ibuprofeno, debido a que éste tiene una mayor afinidad por los sitios de unión.<sup>37,38</sup> Lo anterior da como resultado una alta concentración plasmática del antibiótico y un exceso de cefalosporinas que podría provocar necrosis tubular renal especialmente en pacientes con nefropatía.<sup>23</sup> Este mismo fenómeno se ha observado en modelos de experimentación mediante la administración simultánea de ampicilina y analgésicos derivados del ácido propiónico como ibuprofeno, ketoprofeno y flurbiprofeno.<sup>39</sup> Por el contrario, se ha documentado que el diclofenaco sódico reduce la concentración plasmática y tisular de la amoxicilina tanto en animales de experimentación como en humanos<sup>40,41</sup> y provoca asimismo un significativo aumento de la excreción biliar de ceftriaxona, una cefalosporina de tercera generación.<sup>42</sup>

**Cuadro I. Interacciones entre antibióticos betalactámicos y otros antibióticos.**

Antibióticos en combinación		Tipo de interacción	Comentario
Betalactámicos en general	+	Aminoglucósidos	Farmacodinámica Sinergismo. Ambos son bactericidas. Se incrementa el efecto bactericida de los betalactámicos. Puede haber antagonismo si se administran en la misma solución intravenosa
Amoxicilina	+	Ácido clavulánico Sulbactam	Farmacodinámica Potenciación. Se incrementa el efecto de la amoxicilina
Ampicilina	+	Sulbactam	Farmacodinámica Potenciación. Se incrementa el efecto de la ampicilina
Ticarcilina	+	Ácido clavulánico	Farmacodinámica Potenciación. Se incrementa el efecto de la ticarcilina
Piperacilina	+	Tazobactam	Farmacodinámica Potenciación. Se incrementa el efecto de la piperacilina
Betalactámicos	+	Macrólidos Tetraciclinas	Farmacodinámica Antagonismo. Reducción del efecto bactericida de los betalactámicos
Amoxicilina Betalactámicos	+	Metronidazol Fosfomicina	Farmacodinámica <i>In vitro</i> Sinergismo

La carbenicilina, una carboxipenicilina empleada en el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, interfiere en la función plaquetaria con probable hemorragia por agregación anormal de plaquetas.<sup>23</sup> Esto mismo puede ocurrir con otros agentes betalactámicos como la nafticilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina.<sup>43</sup> Es indiscutible que este tipo de antibióticos debe administrarse con precaución en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con AINE, ya que éstos al bloquear la COX-1 plaquetaria inhiben la síntesis de tromboxanos esenciales para la agregación de plaquetas.<sup>44</sup> Puede ocurrir una interacción medicamentosa indirecta entre antibióticos betalactámicos de amplio espectro y

anticoagulantes cumarínicos o del tipo de la warfarina. Mientras que los antibióticos alteran la flora intestinal con disminución de la síntesis de vitamina K, se incrementa el efecto de los anticoagulantes con potencial producción de hemorragias.<sup>11</sup> Deben tomarse las precauciones correspondientes en los pacientes con enfermedades tromboembólicas bajo tratamiento con warfarina, debido a que se someten a un alto riesgo de hemorragia cuando son tratados simultáneamente con cefalosporinas.<sup>45-47</sup> Lo anterior es particularmente importante en pacientes a quienes se les realizan extracciones dentales, puesto que podrían correr el riesgo de hemorragias que son una amenaza para la vida.<sup>48</sup>

**Cuadro II. Interacciones entre betalactámicos y diversos medicamentos.**

Antibiótico	Otro medicamento	Tipo de interacción	Comentario
Imipenem Cefalosporinas	+ + Cilastatina Ibuprofeno	Farmacocinética Farmacocinética	Inhibición de la degradación del imipenem Desplazamiento de las cefalosporinas de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas. Incremento de la concentración plasmática de las cefalosporinas
Ampicilina	+ Ibuprofeno Ketoprofeno Flurbiprofeno	Farmacocinética	Desplazamiento de la ampicilina de las proteínas plasmáticas. Aumenta su concentración plasmática
Amoxicilina	+ Diclofenaco	Farmacocinética	Reducción de la concentración plasmática de la amoxicilina
Ceftriaxona Betalactámicos (carbenicilina, nafticilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina)	+ Diclofenaco + AINE	Farmacocinética <i>In vitro</i>	Aumenta la excreción biliar de ceftriaxona Inhibición de la agregación plaquetaria
Betalactámicos de amplio espectro y cefalosporinas	+ Anticoagulantes cumarínicos y warfarina	Farmacocinética	Disminución de la síntesis de vitamina K; se incrementa el efecto anticoagulante
Betalactámicos	+ Omeprazol Pantoprazol	Farmacocinética	Los inhibidores de la bomba de protones afectan la solubilidad, la estabilidad química y la biodisponibilidad de los betalactámicos orales
Cefalosporinas Penicilina G Penicilinas semisintéticas	+ GABA	Farmacodinámica	Convulsiones, mioclonías, confusión, alucinaciones, letargia y estupor que pueden conducir al coma
Ampicilina	+ Anticonceptivos orales	Farmacocinética	Reducción de la recirculación enterohepática del anticonceptivo. Embarazos no deseados. Faltan estudios controlados
Penicilinas Cefalosporinas	+ Probenecid	Farmacocinética	Se retrasa la excreción renal de penicilina G y cefalosporinas

Algunos estudios han demostrado que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol) al disminuir la acidez gástrica afectan la solubilidad, la estabilidad química y la biodisponibilidad de los betalactámicos orales y pueden predisponer tanto a infecciones del tubo digestivo como a fracturas óseas.<sup>49-51</sup>

La administración de cefalosporinas o de penicilina G se relaciona también con convulsiones. Estos antibióticos podrían interferir con los receptores GABA,<sup>52</sup> los cuales son dianas farmacológicas del ácido gamma-aminobutírico, principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central.<sup>53</sup> Es posible que un alto nivel plasmático –ya sea de penicilina G, de cefalosporinas o de penicilinas semisintéticas ocasionado por grandes dosis administradas por vía intravenosa o por una lenta excreción debido a falla renal– sea causa de neurotoxicidad en forma de convulsiones, mioclonías, confusión, alucinaciones, letargia y estupor que podría conducir al coma.<sup>24</sup>

Aunque probablemente se necesiten más estudios controlados, diversas publicaciones aseguran que el uso de ampicilina y otras penicilinas interfieren con los anticonceptivos orales resultando en embarazos no deseados. Al ser un antibiótico de amplio espectro la ampicilina afectaría la flora intestinal, necesaria para la liberación del principio activo del anticonceptivo, con una marcada reducción de la recirculación enterohepática de éste.<sup>32</sup>

Por otro lado, aun cuando no ha sido una estrategia muy usada, desde hace muchos años se sabe que la concentración plasmática de las penicilinas y cefalosporinas se incrementa y su secreción tubular renal se reduce en presencia de probenecid.<sup>11,54</sup> El probenecid es un derivado del ácido benzoico creado especialmente para retrasar la excreción de penicilina G mediante la inhibición del transporte a través de barreras epiteliales como el túbulo renal (*Cuadro II*).<sup>55</sup>

## INTERACCIONES ENTRE BETALACTÁMICOS Y ALIMENTOS

Existen diversas preparaciones de betalactámicos que se administran por vía oral y se absorben bien en el medio ácido del estómago. La absorción es mejor si se les ingiere con el estómago vacío una hora antes o dos horas después de las comidas. Esto es especialmente cierto para la ampicilina y las isoxazolilpenicilinas pero no para la amoxicilina, la cual alcanza una mayor biodisponibilidad incluso en presencia de alimento.<sup>23</sup> Incluso si no es clínicamente significativo, el jugo de arándano utilizado comúnmente en la profilaxis de las infecciones de las vías urinarias, retrasa la absorción de la amoxicilina y del cefaclor, ésta última es una cefalosporina de segunda generación (*Cuadro III*).<sup>56</sup>

## CONCLUSIONES

Las interacciones medicamentosas indeseadas ocurren potencialmente de manera frecuente. Muchas de ellas podrían no representar ningún riesgo o peligro para la salud del paciente o para la efectividad de los fármacos administrados; no obstante, es necesario estar informado para reconocer el surgimiento de eventos adversos. Las interacciones farmacocinéticas son de las más frecuentes y podrían surgir durante la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los medicamentos. Por otro lado, la administración simultánea de dos antibióticos en el tratamiento de infecciones odontogénicas es un buen método para el control de infecciones en casos cuyo cuadro clínico así lo requiera, al mismo tiempo que evita la resistencia bacteriana. Sin embargo, es primordial el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia, tanto para lograr una mayor biodisponibilidad y efecto de los fármacos como para prevenir interacciones indeseadas.

**Cuadro III. Interacciones entre betalactámicos y alimentos.**

Antibiótico	Alimento	Tipo de interacción	Comentario
Ampicilina	+	Presencia	Farmacocinética
Isoxazolilpenicilinas	+	Presencia	Farmacocinética
Amoxicilina	+	Presencia	Ninguna
Amoxicilina Cefaclor	+	Jugo de arándano	Farmacocinética
			Disminución de la absorción de la ampicilina Disminución de la absorción de las isoxazolilpenicilinas La absorción de la amoxicilina no se ve afectada Reducción de la absorción de la amoxicilina y del cefaclor. Sin diferencias significativas

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Rapeport WG, Grimwood VC, Hosie J, Sloan PM, Korlipara K, Silver BD et al. The effect of tenidap on the anti-hypertensive efficacy of ACE inhibitors in patients treated for mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmac.* 1995; 39: 57-61.
2. Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008; 15: 372-382.
3. Chambers HF. Principios generales de la antibióticoterapia. En: Brunton LL, Lazo JS y Parker K L (editores). *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 11<sup>a</sup> ed., Colombia: McGraw-Hill Interamericana; 2007. pp. 1095-1109.
4. Figueiroa-Hernández JL. Interacciones farmacológicas. En: Mendoza Patiño N. *Farmacología médica.* México: Médica Panamericana S. A.; 2008, pp 177-194.
5. Osterhoudt KC, Penning TM. Toxicidad e intoxicación por fármacos. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editores). *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012. pp. 73-87.
6. Ruiz GM, Fernández AM. Fundamentos de farmacología básica y clínica. 2<sup>a</sup> ed., España: Médica Panamericana; 2013. pp. 277-288.
7. Olson J. *Clinical pharmacology made ridiculously simple.* Miami, FL: MedMaster, Inc; 1994. pp. 1-12; 97-119.
8. Klaasen CD. Principios de toxicología y tratamiento de la intoxicación. En: Blengio JR. *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Tomo I,* 9<sup>a</sup> ed., México, D.F., McGraw-Hill Interamericana; 1996. pp. 74-75.
9. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 621-681.
10. Pappano AJ. Fármacos antagonistas de los receptores colinérgicos. En: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (editores). *Farmacología básica y clínica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. pp. 115-128.
11. Goth A. *Farmacología médica.* 8<sup>a</sup> ed., México, D.F.: Interamericana; 1977. pp. 481-508; 574-582.
12. Deck DH, Winston LG. Tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas y oxazolidinonas. En: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (editores). *Farmacología básica y clínica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. pp. 809-819.
13. Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K, Harvey R A (editor). *Farmacología.* 5<sup>a</sup> ed., Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp. 381-394; 395-408.
14. Cianci SG, Bourgault PC. *Farmacología clínica para odontólogos.* 3<sup>a</sup> ed., México, D.F.: El Manual Moderno; 1990. pp. 19-41.
15. Flores-Ramos JM, Díaz-Reval MI. Opioid mechanism involvement in the synergism produced by the combination of diclofenac and caffeine in the formalin model. *ISRN Pain,* vol. 2013, Article ID 196429, 6 pages, 2013. doi:10.1155/2013/196429.
16. Rolim Campos A, Almeida Santos F, Satyanarayana Rao V. Ketamine-induced potentiation of morphine analgesia in rat tail-flick test: role of opioid-,  $\alpha_2$ -adrenoceptors and ATP-sensitive potassium channels. *Biol Pharm Bull.* 2006; 29: 86-89.
17. Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y sedantes. En: Brunton LL, Chabner BA y Knollmann BC (editores). *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012. pp. 457-480.
18. Chambers HF, Sande MA. Fármacos antimicrobianos, consideraciones generales. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB y col., (editores). *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9<sup>a</sup> ed., México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. pp. 1095-1121.
19. Tripathi KD. *Farmacología en odontología. Fundamentos.* Buenos Aires, Panamericana; 2008. pp. 404-418.
20. Flores-Ramos JM, Aguilar-Orozco SH. Antimicrobianos en odontología: resultados de una encuesta sobre el tratamiento y preventión de infecciones, la profilaxis de endocarditis infecciosa y la combinación de antibióticos. *Revista ADM.* 2012; 69: 22-30.
21. Walsh C. *Antibiotics, actions, origins, resistance.* Washington D C, ASM Press; 2003. pp. 23-50.
22. Deck DH, Winston LG (b). Lactámicos  $\beta$  y otros antibióticos activos en la pared y la membrana celulares. En: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (editores). *Farmacología básica y clínica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. pp. 790-808.
23. Petri W A. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos  $\beta$ . En: Brunton L L, Chabner B A y Knollmann B C (editores). *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012. pp. 1477-1503.
24. Scholar EM, Pratt WB. *The antimicrobial drugs.* 2<sup>a</sup> ed., New York. Oxford University Press; 2000. pp. 51-80.
25. Hersh EV, Moore PA. Drug interactions in dentistry. The importance of knowing your CYPs. *JADA.* 2004; 135: 298-311.
26. González FJ, Coughtrie M, Tukey RH. Metabolismo de los fármacos. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editores). *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012. pp. 123-143.
27. MacDougall C, Chambers HF. Aminoglucósidos. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editores). *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012, pp. 1505-1520.
28. Chambers HF. Aminoglucósidos y espectinomicina. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica.* 9<sup>a</sup> ed., México: El Manual Moderno; 2005. pp. 759-766.
29. Deck DH, Winston LG (c). Aminoglucósidos y espectinomicina. En: Katzung B G, Masters S B y Trevor A J (editores). *Farmacología básica y clínica.* 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. pp. 821-829.
30. Matijević S, Lazić Z, Kuljić-Kapulica N y Nonković Z. Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66: 544-550.
31. Solís-Sánchez JA (editor). *Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM.* 15<sup>a</sup> ed., México: EDAMSA impresiones; 2009.
32. Hersh EV. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. *JADA.* 1999; 130: 236-251.
33. Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 23: 138-141.
34. Pavicic MJAMP, Van Winkelhoff AJ, de Graaff J. Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole, and the hydroxymetabolite of metronidazole against *Actinobacillus actinomycetemcomitans.* *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 961-966.
35. Kulik Kunz EM, Lenkeit K, Waltimo T, Weiger R, Walter C. Combinatorial effects of amoxicillin and metronidazole on selected periodontal bacteria and whole plaque samples. *Arch Oral Biol.* 2014; 59: 608-615.
36. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. *BMC Oral Health* 2016; 16 (1): 27. doi: 10.1186/s12903-015-0123-6.
37. Tsivou E, Melakopoulos I, Kotsiou A, Anagnostopoulou S, Tesseroni C. Alterations in cefalosporin levels in the serum and mandible of hyperlipaemic rats after co-administration of ibuprofen. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2005; 30: 171-174.

38. Cafini F, González N, Torrico M, Echeverría O, Sevillano D, Alou L y cols. Influencia del desplazamiento de la unión a proteínas por ibuprofeno en la actividad de una cefalosporina de tercera generación frente a *Streptococcus pneumoniae*. Rev Esp Quimioterap. 2006; 19: 332-336.
39. Tigka E, Daskala I, Rallis G, Anagnostopoulou S, Tesseromatis C. Adjuvant arthritis-induced changes on ampicillin binding in serum and tissues under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 30: 235-241.
40. Groppo FC, Simões RP, Ramacciato JC, Rehder V, Dias de Andrade E, Mattos-Filho TR. Effect of sodium diclofenac on serum and tissue concentration of amoxicillin and on staphylococcal infection. Biol Pharm Bull. 2004; 27: 52-55.
41. de Cássia Bergamaschi, Motta RH, Franco GC, Cogo K, Montan MF, Ambrosano GM et al. Effect of sodium diclofenac on the bioavailability of amoxicillin. Int J Antimicrob Agents. 2006; 27: 417-422.
42. Merle-Melet M, Bresler L, Lokiec F, Dopp C, Boissel P, Dureux JB. Effects of diclofenac on ceftriaxone pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2331-2333.
43. Fletcher C, Pearson C, Choi SC, Duma RJ, Evans HJ, Qureshi GD. *In vitro* comparison of antiplatelet effects of beta-lactam penicillins. J Lab Clin Med. 1986; 108: 217-223.
44. Smyth EM, FitzGerald GA. Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos similares. En: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (editores). Farmacología básica y clínica. 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. pp. 312-329.
45. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Stephen E, Kimmel S E et al. Warfarin-fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. Clin Pharmacol Ther. 2008; 84: 581-588.
46. Baillargeon J, Holmes HM, Lin Y, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. Am J Med. 2012; 125: 183-189.
47. Saum LM, Balmat RP. Ceftriaxone potentiates warfarin activity greater than other antibiotics in the treatment of urinary tract infections. J Pharm Pract. 2016; 29: 121-124.
48. Larsen TR, Gelaye A, Durando C. Acute warfarin toxicity: An unanticipated consequence of amoxicillin/clavulanate administration. Am J Case Rep. 2014; 15: 45-48.
49. Mazzei T. The difficulties of polytherapy: examples from antimicrobial chemotherapy. Internal and Emergency Medicine. 2011; 6: 103-109.
50. Wallace JL, Sharkey KA. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas, y enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Brunton LL, Chabner BA y Knollmann BC (editores). Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012. pp. 1309-1322.
51. Corsonello A, Abbatecola AM, Fusco S, Luciani F, Marino A, Catañano S et al. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. Clin Microbiol Infect. 2014; 21: 20-26.
52. Hori S, Kanemitsu K, Shimada J. Effect of cephalosporins on  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor binding with or without non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Antibiot (Tokyo). 1993; 46: 1145-1148.
53. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5<sup>a</sup> ed., Madrid: Elsevier; 2004. pp. 462-473.
54. Chen X, Loryan I, Payan M, Keep RF, Smith DE, Hammarlund-Udenaes. Effect of transporter inhibition on the distribution of cefadroxil in rat brain. Fluids and Barriers of the CNS. 2014; 11: 25. doi:10.1186/2045-8118-11-25.
55. Grosser T, Smyth E, Fitz Gerald GA. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton LL, Chabner BA y Knollmann BC (editores). Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12<sup>a</sup> ed., China: McGraw-Hill Interamericana; 2012. pp. 959-1004.
56. Li M, Andrew MA, Wang J, Salinger DH, Vicini P, Grady RW et al. Effects of cranberry juice on pharmacokinetics of  $\beta$ -lactam antibiotics following oral administration. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009; 53: 2725-2732.

Correspondencia:

**Dr. en C. José María Flores Ramos**

Unidad Académica de Odontología,  
Universidad Autónoma de Nayarit.  
Boulevard Tepic-Xalisco s/n, 63155,  
Tepic, Nayarit, México.  
E-mail: jose.flores@uan.edu.mx