

Revisando la receta

Parte I: historias clínicas de medicamentos que no actuaron solos.

Israel Quiroga

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.3>. Ciudad de México

Resumen

Las interacciones farmacológicas constituyen una causa frecuente de efectos adversos en la práctica clínica, especialmente cuando no se comprenden los principios que las rigen. Esta revisión narrativa analiza los fundamentos esenciales de farmacodinamia, farmacocinética, y metabolismo enzimático (ADME), ilustrando cómo la afinidad, especificidad, potencia, y el perfil metabólico del fármaco determinan su comportamiento terapéutico y tóxico.

Además, se abordan interacciones menos conocidas, como las relacionadas con alimentos, y se destaca la relevancia clínica de conceptos como mecanismo de acción farmacológico, especificidad y sinergismo farmacológico. Esta primera parte establece el marco teórico indispensable para aplicar el razonamiento farmacológico a la práctica médica segura y efectiva.

Palabras clave:

Farmacología clínica; farmacodinamia; farmacocinética; metabolismo; interacciones medicamentosas; sinergismo.

Abstract

Drug interactions are a common cause of adverse effects in clinical practice, especially when the principles that govern them are not understood. This narrative review analyzes the essential foundations of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and enzyme metabolism (ADME), illustrating how a drug's affinity, specificity, potency, and metabolic profile determine its therapeutic and toxic behavior.

It also addresses lesser-known interactions, such as those related to food, and highlights the clinical relevance of concepts such as pharmacological mechanism of action, specificity, and drug synergism. This first section establishes the essential theoretical framework for applying pharmacological reasoning to safe and effective medical practice.

Keywords:

Clinical pharmacology; pharmacodynamics; pharmacokinetics; metabolism; drug interactions; synergism.

¹ Departamento de ciencias de la vida y de la salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, 13 Poniente No. 1927, Barrio de Santiago, Puebla 72410, México

Introducción general: importancia de la farmacología clínica.

Las interacciones farmacológicas representan una causa frecuente y prevenible de eventos adversos, particularmente en pacientes con polifarmacia, comorbilidades o en contextos de urgencia. Este escrito integra conceptos fundamentales de farmacodinamia, farmacocinética y metabolismo enzimático (ADME y CYP450), con especial énfasis en las interacciones por sinergismo, inhibición o inducción metabólica y efectos fuera del blanco terapéutico. Estos principios se ilustran mediante el análisis de casos clínicos reales recopilados durante un curso de posgrado en farmacología clínica, incluyendo reflexiones de médicos en ejercicio que evidencian cómo este conocimiento transforma la toma de decisiones clínicas.

El artículo concluye con una reflexión sobre la importancia de incorporar el razonamiento farmacológico como herramienta crítica para reducir la iatrogenia, mejorar la seguridad terapéutica y fortalecer la formación médica continua.

La práctica médica cotidiana suele centrarse en resolver los problemas inmediatos de salud del paciente. No obstante, en pacientes con enfermedades complejas o bajo tratamiento concomitante con múltiples fármacos, debe evaluarse no solo la elección del medicamento prescrito, sino también su efecto sobre el organismo y los procesos fisiológicos implicados en su absorción, distribución, metabolismo y eliminación; en otras palabras, atender tanto a la farmacodinámica como a la farmacocinética. Estos conceptos, frecuentemente subestimados o relegados a la teoría, constituyen herramientas clínicas esenciales cuya comprensión puede determinar la diferencia entre la recuperación y complicaciones graves.

Este artículo analiza la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas a partir de experiencias reales compartidas por médicos en ejercicio, quienes redescubrieron el valor clínico de la farmacología a través del análisis de casos

concretos que vivieron con sus propios pacientes. A continuación, se revisan los principios de la farmacodinámica y la farmacocinética, cuya relevancia clínica será ejemplificada con casos clínicos reales.

Farmacología aplicada: casos clínicos que demuestran por qué conocer los mecanismos moleculares salva vidas

Para que un fármaco ejerza su efecto, debe unirse a una proteína⁽¹⁾. Esto se debe a que las proteínas son los verdaderos ejecutores de las funciones vitales dentro de nuestras células y, por extensión, en todo el organismo⁽²⁾. A diferencia de los lípidos y carbohidratos, cuya función puede describirse de manera más limitada, si tuviéramos que resumir qué hacen las proteínas, una afirmación rápida, sencilla y sorprendentemente precisa sería: las proteínas lo hacen todo.

Esto no implica que el cuerpo esté compuesto exclusivamente de proteínas, pero su relevancia resulta indiscutible. Actúan como catalizadores (enzimas), estructuras de soporte y resistencia mecánica (citoesqueleto y matriz extracelular), participan en el movimiento (contracción muscular), la coagulación sanguínea, el transporte de gases y nutrientes, la adhesión celular, la respuesta inmune, la regulación de la expresión genética, el empaquetamiento del ADN, el funcionamiento hormonal, la comunicación celular (receptores) y el transporte a través de membranas⁽³⁾. Una forma útil de entender la enfermedad es considerarla como un trastorno en la función de una o varias proteínas, lo que conduce a la pérdida de la homeostasis⁽⁴⁾.

Como ejemplo de dos enfermedades comunes en nuestra sociedad actual tenemos la hipertensión y la diabetes tipo 2⁽⁵⁾. En ambas, están involucradas proteínas clave en la regulación de la presión arterial o de los niveles de glucosa en sangre. En la diabetes tipo 2, el problema se presenta cuando los receptores celulares dejan de responder adecuadamente a la insulina, una hormona de naturaleza proteica. Tanto la insulina como su receptor son proteínas, y su disfunción contribuye al desequilibrio metabólico característico de la enfermedad⁽⁶⁾. En el caso de la hipertensión, los fármacos actúan al uniéndose a proteínas

específicas, regulando su función: por ejemplo, inhibiendo enzimas que elevan la presión arterial (como el captopril sobre la enzima convertidora de angiotensina, ECA)⁽⁷⁾ o bloqueando receptores celulares (como el telmisartán sobre el receptor AT1)⁽⁸⁾. Estos dos ejemplos sencillos ilustran el concepto de farmacodinámica, es decir, lo que el fármaco le hace al cuerpo. Comprender los mecanismos de acción —especialmente los blancos moleculares de cada fármaco— permite anticipar y prevenir complicaciones clínicas inesperadas.

A continuación, se presentan dos casos reales, compartidos por estudiantes de posgrado, médicos especialistas, donde alimentos aparentemente inofensivos potencian el efecto de antihipertensivos de forma significativa:

El primer caso correspondió a un paciente de 33 años, con antecedentes familiares de hipertensión arterial esencial y enfermedad cardiovascular prematura. Acudió a urgencias con síntomas de mareo, fatiga extrema y debilidad generalizada. Su presión arterial al ingreso fue de 85/55 mmHg, significativamente más baja que su rango habitual. Durante la anamnesis, mencionó que, unas horas antes, había cenado en un restaurante japonés: sopa de miso, edamame, tofuyo, sashimi y té verde. El paciente se encontraba bajo tratamiento con captopril 25 mg cada 12 horas, el cual había tomado con regularidad durante los últimos seis meses sin incidentes previos de hipotensión. El segundo caso fue el de una mujer de mediana edad, también con diagnóstico de hipertensión; a la cual, una amiga le recomendó tomar jugo de apio como parte de un “tratamiento natural”. Al abordar en clase la importancia de educar al paciente sobre interacciones entre alimentos y medicamentos, mis estudiantes —médicos en ejercicio— destacaron algo aún más urgente: la necesidad de educar también a otros médicos sobre estas posibles interacciones.

Ambos alimentos, platillos de la comida japonesa y el jugo de apio, pueden potenciar el efecto de los antihipertensivos, especialmente si se consumen en grandes cantidades o de manera frecuente. En el caso del edamame y tofuyo, contienen péptidos de soya que inhiben la enzima convertidora

de angiotensina (ECA)^(9,10), el mismo blanco terapéutico del captopril. Consumir ambos el mismo día equivale, en términos farmacológicos, a una sobredosis funcional por sinergismo. Por su parte, el jugo de apio contiene ftálicas y apigenina, compuestos con efecto vasodilatador, que también lleva a otra clase de sinergismo amplificando la acción de los medicamentos antihipertensivos⁽¹¹⁾.

Ninguno de los presentes en clase esperaba que estos alimentos comunes pudieran tener efectos clínicamente relevantes —y potencialmente peligrosos— en pacientes con hipertensión. Y es comprensible. No se puede culpar a un médico por no tener presente que la comida japonesa o un jugo vegetal pueden inducir hipotensión severa. Estos casos son poco frecuentes, y ningún ser humano puede almacenar en su memoria todas las posibles combinaciones de interacciones fármaco-alimento. Por ello, existen bases de datos y herramientas computacionales especializadas —como DrugBank, Medscape Drug Interaction Checker, Drugs.com y WebMD Interaction Checker— que permiten consultar de forma rápida y confiable posibles interacciones medicamentosas^(12–15). La práctica clínica segura requiere que el médico conozca los mecanismos de acción de cada fármaco, identificando su blanco terapéutico, su metabolismo y el rango de dosis en el que mantiene un perfil de seguridad adecuado. Sólo con ese conocimiento podrá identificar rápidamente la raíz de una emergencia clínica y resolverla de manera eficiente. Entender la causa es el primer paso para salvar vidas.

El sinergismo farmacológico: aliado o amenaza.

El sinergismo farmacológico puede ser una herramienta poderosa cuando se comprende y aplica correctamente. Un ejemplo clásico es la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico, donde este último inhibe las betalactamasas bacterianas que inactivarían a la amoxicilina, restaurando así su eficacia⁽¹⁶⁾. Otro ejemplo es la asociación de trimetoprima con sulfametoxazol, dos antibióticos que actúan de forma sinérgica al bloquear etapas consecutivas en la biosíntesis del ácido fólico, lo que impide la formación de purinas y, por ende, de ácidos

nucleicos en bacterias sensibles ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, el desconocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos prescritos puede llevar a sinergismos no deseados, con consecuencias clínicas adversas. El siguiente caso ilustra esta situación:

El caso correspondió a una lactante femenina de 3 meses de edad, con diagnóstico de comunicación interauricular (CIA), en tratamiento ambulatorio con furosemida y espironolactona, ambos a dosis de 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas. La paciente fue ingresada al servicio de urgencias por un cuadro respiratorio agudo caracterizado por tos productiva, polipnea y tiraje intercostal. En urgencias se estableció tratamiento con nebulizaciones de salbutamol e ipratropio, inicialmente cada 4 horas, luego cada 6, hasta establecerse cada 8 horas. Se mantuvo el tratamiento diurético para su cardiopatía. Durante su estancia en urgencias (prolongada por falta de disponibilidad de camas), la paciente presentó mejoría respiratoria, aunque mantuvo dependiente de oxígeno suplementario. Sin embargo, comenzó a observarse hipoactividad y disminución en el número de evacuaciones. Al ingresar finalmente a piso, se solicitaron estudios de laboratorio de control, los cuales reportan una hipopotasemia severa (2.3 mEq/L). Ante este hallazgo, se inicia aporte intravenoso de potasio y se suspende de inmediato la terapia inhalada con salbutamol e ipratropio.

Este caso refleja un ejemplo de sinergismo farmacológico no deseado: tanto el salbutamol (un agonista β_2 -adrenérgico) como la furosemida favorecen la pérdida de potasio, el primero al inducir el ingreso de potasio a las células ⁽¹⁸⁾, y el segundo por su efecto diurético aumentando simultáneamente la kaliuresis ⁽¹⁹⁾. Al actuar simultáneamente, potencian la depleción de potasio, generando una situación clínica que, si no se reconoce a tiempo, puede tener consecuencias graves como arritmias o debilidad muscular. Cabe señalar que la dosis descrita de salbutamol inhalado para el manejo de hiperkalemia suele ser más alta que la indicada para el tratamiento del broncoespasmo ⁽²⁰⁾. Sin embargo, al tratarse de un paciente pediátrico

con tratamiento crónico con furosemida, se debe considerar la toma previa de electrolitos séricos antes de iniciar broncodilatadores, con el fin de ajustar la dosis del fármaco o, si es necesario, optar por un medicamento alternativo que minimice el riesgo de descompensación electrolítica. Este caso subraya la importancia de conocer los mecanismos de acción y las posibles interacciones de los medicamentos prescritos, especialmente en pacientes vulnerables como los pediátricos o aquellos con comorbilidades.

Especificidad Farmacológica: La Clave para Terapias Eficaces y Seguras.

Los principales blancos terapéuticos de los fármacos suelen ser proteínas como receptores, enzimas y canales iónicos ⁽²¹⁾. No obstante, algunos compuestos actúan por mecanismos inespecíficos, sin requerir una unión proteica específica, como es el caso de los antiácidos (ej. hidróxido de aluminio/magnesio), agentes quelantes de metales o diuréticos osmóticos como el manitol ⁽²²⁻²⁴⁾. Por otro lado, muchos de los fármacos más eficaces y selectivos actúan inhibiendo enzimas específicas, un mecanismo común en el tratamiento de enfermedades infecciosas ⁽²⁵⁾.

La penicilina, por ejemplo, inhibe las transpeptidasas bacterianas esenciales para sintetizar el peptidoglicano de la pared celular, una estructura ausente en humanos, lo que confiere una alta especificidad por el patógeno ⁽²⁶⁾. Un principio similar aplica a los antifúngicos, que se dirigen a enzimas involucradas en la síntesis de ergosterol, un lípido exclusivo de los hongos ⁽²⁷⁾.

Este concepto de especificidad farmacológica —la capacidad de un fármaco para actuar preferentemente sobre su blanco terapéutico— es fundamental para el diseño racional de medicamentos ⁽²⁸⁾.

Una mayor especificidad se correlaciona con un tratamiento más eficaz y seguro, al minimizar las reacciones adversas ⁽²¹⁾.

En el caso de los receptores y canales iónicos, los fármacos pueden actuar como agonistas o antagonistas. Un agonista es una molécula que se

une al receptor y activa su función, imitando a la molécula endógena (como una hormona o neurotransmisor).²¹

Ejemplos ilustrativos de agonistas incluyen a los glucocorticoides (como prednisona o dexametasona), que al unirse a su receptor intracelular modulan la transcripción de genes inflamatorios ⁽²⁹⁾.

Por su parte, los opioides se unen a los receptores μ en el sistema nervioso central, donde inhiben la transmisión del dolor, pero también pueden inducir efectos como sedación, euforia o depresión respiratoria ⁽³⁰⁾.

Conclusiones – Primera parte:

Cada caso clínico presentado en esta sección evidencia que los conocimientos farmacológicos no constituyen meras herramientas conceptuales, sino recursos esenciales para prevenir complicaciones, salvar vidas y tomar decisiones clínicas más precisas. Entender los mecanismos moleculares permite al médico anticipar interacciones, ajustar dosis, evitar efectos adversos y, sobre todo, tratar a sus pacientes con un juicio terapéutico más seguro.

El sinergismo farmacológico puede representar una poderosa estrategia terapéutica o una amenaza clínica inadvertida. Mientras que combinaciones como trimetoprima-sulfametoxazol ejemplifican el uso deliberado del sinergismo para potenciar el efecto antimicrobiano, otros escenarios —como la interacción entre alimentos ricos en inhibidores enzimáticos y fármacos cardiovasculares— muestran que el desconocimiento de este principio puede derivar en toxicidad inesperada.

El juicio clínico requiere conocer no solo qué se prescribe, sino cómo se potencia o bloquea dentro del cuerpo; así, la farmacología deja de ser un saber académico cuando se convierte en una brújula crítica en la práctica médica cotidiana.

Referencias

1. Howard ML, Hill JJ, Galluppi GR, McLean MA. Plasma protein binding in drug discovery and development. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2010;13(2):170-87.
2. Bai Y, Luo Q, Liu J. Protein self-assembly via supramolecular strategies. *Chem Soc Rev*. 2016;45(10):2756-67.
3. Orengo CA, Todd AE, Thornton JM. From protein structure to function. *Curr Opin Struct Biol*. 1999;9(3):374-82.
4. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem*. 2009;78(1):959-91.
5. Morales L, Contreras D, H. A. Hidden Inequities in Diabetes and Hypertension Care in Mexico. *TecScience*. 2025;
6. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):528-42.
7. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1991;17(4):589-92.
8. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103(6):904-12.
9. Ramlal A, Nautiyal A, Baweja P, Kumar V, Mehta S, Mahto RK, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides and isoflavonoids from soybean [Glycine max (L.) Merr.]. *Front Nutr*. 2022;9(1068388):1-12.
10. Kuba M, Tanaka K, Tawata S, Takeda Y, Yasuda M. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides isolated from tofuyo fermented soybean food. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003;67(6):1278-83.
11. Alobaidi S, Saleh E. Antihypertensive property of celery: A narrative review on current knowledge. *Int J Food Sci*. 2024;1(9792556):1-8.
12. DrugBank. Drug interaction checker [Internet]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>
13. Medscape. Drug interaction checker [Internet]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
14. Drugs.com. Drug interactions checker [Internet]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
15. WebMD. Drug interaction checker [Internet]. Disponible en: <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>
16. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(5):295-306.
17. Fernández-Villa D, Aguilar MR, Rojo L. Folic acid antagonists: antimicrobial and immunomodulating mechanisms and applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):4996.
18. Johnson M. Molecular mechanisms of β 2-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):18-24.
19. Hung CH, Chu DM, Wang CL, Yang KD. Hypokalemia and salbutamol therapy in asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(1):27-31.
20. Landry Y, Gies JP. Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(1):1-18.
21. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther*. 1995;2(8):546-52.
22. Goyer RA, Cherian MG, Jones MM, Reigart JR. Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals. *Environ Health Perspect*. 1995;103(11):1048-52.
23. Bell R, Mandalia R. Diuretics and the kidney. *BJA Educ*. 2022;22(6):216-23.
24. Robertson JG. Mechanistic basis of enzyme-targeted drugs. *Biochemistry*. 2005;44(15):5561-71.
25. Nikolaidis I, Favini-Stabile S, Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. *Protein Sci*. 2014;23(3):243-59.
26. Sant DG, Tupe SG, Ramana CV, Deshpande MV. Fungal cell membrane-promising drug target for antifungal therapy. *J Appl Microbiol*. 2016;121(6):1498-510.
27. Mandal S, Moudgil MN, Mandal SK. Rational drug design. *Eur J Pharmacol*. 2009;625(1):90-100.

28. Clark AR. Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;275(1):79-97.
29. Ghelardini C, Mannelli LDC, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(3):219.
30. Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med.* 1991;20(2):181-8.