



CES Medicina
ISSN: 0120-8705
ISSN: 2215-9177
Universidad CES

Pino-Marín, Daniel; Madrigal-Cadauid, Juliana; Amariles, Pedro
Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas
con cambios en la absorción: revisión estructurada
CES Medicina, vol. 32, núm. 3, 2018, Septiembre-Diciembre, pp. 235-249
Universidad CES

DOI: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.5>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261157134006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](https://www.redalyc.org)



Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Revisión de tema

Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada

Clinical relevance of drug interactions with antibiotics related to changes in the absorption: Structured review

Daniel Pino-Marín¹✉, Juliana Madrigal- Cadavid¹, Pedro Amariles²

Fecha correspondencia:

Recibido: septiembre 11 de 2017.

Revisado: junio 28 de 2018.

Aceptado: julio 6 de 2018.

Forma de citar:

Pino-Marín D, Madrigal- Cadavid J, Amariles P. Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada. Rev CES Med 2018; 32(3): 235-249.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.5)

[cesmedicina.32.3.5](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.5)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Químico Farmacéutico. Grupo de Promoción y Prevención

Comparte



Resumen

Introducción: durante el proceso de uso de los medicamentos es complejo establecer un esquema terapéutico eficaz y seguro, especialmente en los pacientes geriátricos, debido a la polimedicación. En este sentido, a medida que aumenta el número de medicamentos también aumenta la probabilidad de aparición de una interacción medicamentosa que podría tener consecuencias clínicas importantes. El objetivo de este estudio fue establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción. **Métodos:** búsqueda en PubMed/Medline y Embase de artículos en inglés y español, acceso a texto completo, sin fecha límite, en humanos. La relevancia clínica se estableció con base a la probabilidad y la gravedad. Se identificaron 85 artículos, 46 informaron interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción. Los resultados se orientaron en los antibióticos comercializados en Colombia, acorde con la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. **Resultados:** se identificaron 74 parejas de interacciones medicamentosas de medicamentos comercializados en Colombia, 63 fueron clínicamente relevantes y 11 con evidencia de ausencia de interacción. **Conclusiones:** la absorción de los antibióticos puede modificarse por factores como el uso simultáneo de medicamentos o alimentos; igualmente, los antibióticos pueden afectar la biodisponibilidad de algunos medicamentos, principalmente por modificaciones en la microbiota y generando interacciones clínicamente relevantes. El 67 % de las interacciones identificadas son de riesgo alto.

Palabras clave: Antibacterianos; Interacciones medicamentosas; Utilización de medicamentos.

Abstract

Introduction: During the process of drug use, it is demanding to establish an effective and safe therapeutic scheme, especially in elderly patients, because they are polymedicated. In this sense, while the number of medications increases also increases the likelihood of the appearance of an interaction drug, which could have significant clinical consequences. The objective of this study was to establish and evaluate the clinical relevance of drug interactions with antibiotics related to changes in the absorption. **Methods:**

Farmacéutica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Ph.D. en Farmacia.
Profesor Titular
Departamento de Farmacia,
Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

Es importante la identificación y prevención de interacciones con relevancia clínica, pues están relacionadas con el 4,4 % de las hospitalizaciones atribuidas a medicamentos y representan el 4,6 % de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados.

A search in PubMed / MedLine and Embase was made for articles in English and Spanish, full-text access, without a cut-off date, in humans. The clinical relevance was established based on the probability of occurrence and the severity of the interaction. The results were oriented in the antibiotics commercialized in Colombia, according to the database of Invima. **Results:** 74 pairs of drug interactions of drugs marketed in Colombia were identified, 63 were clinically relevant and 11 with evidence of absence of interaction. **Conclusion:** The absorption of antibiotics can be modified by factors such as the simultaneous use of drugs or food; equally, antibiotics can affect the bioavailability of some drugs, mainly by modifications in the microbiota and generating clinically relevant interactions. 67% of the identified interactions are high risk.

Keywords: Anti-Bacterial Agents, Drug Interactions, Drug Utilization.

Introducción

A pesar del amplio uso de los antibióticos es complejo establecer esquemas terapéuticos eficaces y seguros, especialmente en pacientes polimedicados. Se estima que más del 40 % de pacientes mayores de 65 años utilizan entre cinco o más medicamentos y 12 % utiliza 10 o más (1-3). En este sentido, es notoria la probabilidad de aparición de posibles interacciones medicamentosas con consecuencias clínicas importantes (2).

Una interacción medicamentosa es una posible modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de otros medicamentos o alimentos, así como a condiciones fisiopatológicas del paciente (4). Sin embargo, existen algunas interacciones que tienen utilidad terapéutica, como el uso de ritonavir o cobicistat como extensores farmacocinéticos, en el tratamiento del VIH. No obstante, desde el punto de vista del riesgo, es importante la identificación y prevención de interacciones con relevancia clínica, pues están relacionadas con el 4,4 % de las hospitalizaciones atribuidas a medicamentos y representan el 4,6 % de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados, lo cual se ve reflejado en un aumento de ingresos, estancia hospitalaria y costos asociados a la atención en salud (5).

Varios factores pueden generar cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos. En el caso de los antibióticos las concentraciones plasmáticas en los fluidos corporales son altamente variables y dependen, entre otros, de factores como la velocidad y el grado de absorción, distribución, unión a proteínas, metabolismo y excreción, los cuales podrían ser modificados por las interacciones medicamentosas (6,7).

Igualmente, los antibióticos pueden generar efecto sobre el perfil farmacocinético de algunos fármacos administrados por vía oral, debido a cambios de la microbiota intestinal afectando la activación de profármacos, la transformación, metabolismo, inactivación y la circulación entero-hepática, lo cual produce alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los fármacos o sus metabolitos (8-10). En este contexto, la absorción es uno de los factores más sensibles debido al uso concomitante de medicamentos o alimentos que alteren el pH gástrico, la motilidad gastrointestinal, la actividad de algunos transportadores o enzimas pre-sistémicas o por la generación de complejos no solubles con los antibióticos (11,12).

Dada la relevancia de este tema y con el fin de contribuir al control de la resistencia bacteriana y a la era post-antibiótica se han publicado múltiples estudios sobre posibles interacciones medicamentosas de antibióticos. Sin embargo, la información sobre la relevancia clínica de estas interacciones es limitada. El objetivo de este trabajo es establecer y evaluar la relevancia clínica, acorde con la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de parejas de interacciones relacionadas con cambios en la absorción de antibióticos comercializados en Colombia.

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed/MedLine y Embase de artículos publicados en inglés y español, con acceso a texto completo, sin límite de fecha y realizados en humanos, utilizando los términos MeSH: *"Anti-Bacterial Agents" AND "Drug Interactions" OR "Herb-Drug Interactions" OR "Food-Drug Interactions" AND "Biological Availability"*. Se incluyeron los artículos con información de interacciones con cambios en la absorción de antibióticos. Fueron excluidos artículos: a) con métodos in vitro o en animales; b) con información de medicamentos en fase experimental; c) con información de interacciones sin cambios en la biodisponibilidad. La búsqueda se complementó con artículos valorados como relevantes y referenciados en los artículos identificados.

Con los artículos incluidos se estructuró una base de datos con la siguiente información de la interacción: a) tipo (medicamento-medicamento, medicamento-fitoterapéuticos, medicamento-alimento); b) pareja de medicamentos; c) relevancia clínica; d) bibliografía; e) mecanismo; y f) comentario o sugerencia.

La evaluación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas se definió utilizando la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción.

La evaluación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas se definió utilizando la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción. Para el caso de la gravedad se tuvieron en cuenta tres categorías (4):

- *Grave*: la interacción puede causar daño o lesión al paciente; la consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del paciente y, además, generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.

- *Moderada*: la interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos o bien la prolongación de la hospitalización.

- *Leve*: la interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o retiro) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con los medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.

La probabilidad de ocurrencia de las interacciones se estableció en tres categorías, a partir del tipo de estudio que documenta la interacción y que ha sido publicado en revistas con revisiones previas e indexadas, así:

- *Definida*: interacción documentada en metaanálisis, revisiones sistémicas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.

- *Probable*: interacción documentada en estudios analíticos o por la descripción de tres o más casos clínicos.

- *Posible*: interacción documentada por la descripción de menos de tres casos clínicos.

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones pueden agruparse en cuatro categorías de riesgo:

- *Nivel 1* (riesgo muy alto): resulta de la combinación de grave y definida, o grave y probable. La utilización simultánea de los medicamentos se considera contraindicada de forma absoluta.

- *Nivel 2* (riesgo alto): resulta de la combinación de grave y posible, moderada y definida o moderada y probable. La utilización concomitante de los medicamentos requiere el ajuste de dosis de la pauta posológica, valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad de la farmacoterapia, idealmente de forma cuantitativa.

- *Nivel 3* (riesgo medio): resultante de la combinación de moderada y posible; leve y definida, o leve y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la posología o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

- *Nivel 4* (riesgo bajo): resultante de la combinación leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica.

- *Evidencia de ausencia de interacción*: resultante de las combinaciones seguras de medicamentos que no generan modificaciones en la magnitud y el efecto de los fármacos implicados ([cuadro 1](#))

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones se agruparon en cuatro categorías de riesgo: Nivel 1 (riesgo muy alto), Nivel 2 (riesgo alto), Nivel 3 (riesgo medio) y Nivel 4 (riesgo bajo).

Cuadro 1. Grados de relevancia clínica de las interacciones medicamentosas*

Gravedad	Probabilidad de aparición		
	Definida	Probable	Posible
Grave	1	1	2
Recomendación	A	A	B
Moderada	2	2	3
Recomendación	B	B	C
Leve	3	3	4
Recomendación	C	C	D

A: Contraindicada de forma absoluta

B: Requiere ajuste de pauta posológica y valorar efectividad y seguridad.

C: Requiere ajuste de pauta posológica o valorar efectividad y seguridad.

D: No requiere intervención.

* (adaptada de ref. 4)

Finalmente, los resultados se orientaron en los antibióticos comercializados en Colombia, acorde con la base de datos del *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*-Invima-.

Resultados

Para la revisión se identificaron 85 artículos (78 en PubMed y siete en Embase), de cuales se accedió al texto completo de 76. De estos, 42 aportaban información de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción ([figura 1](#)).

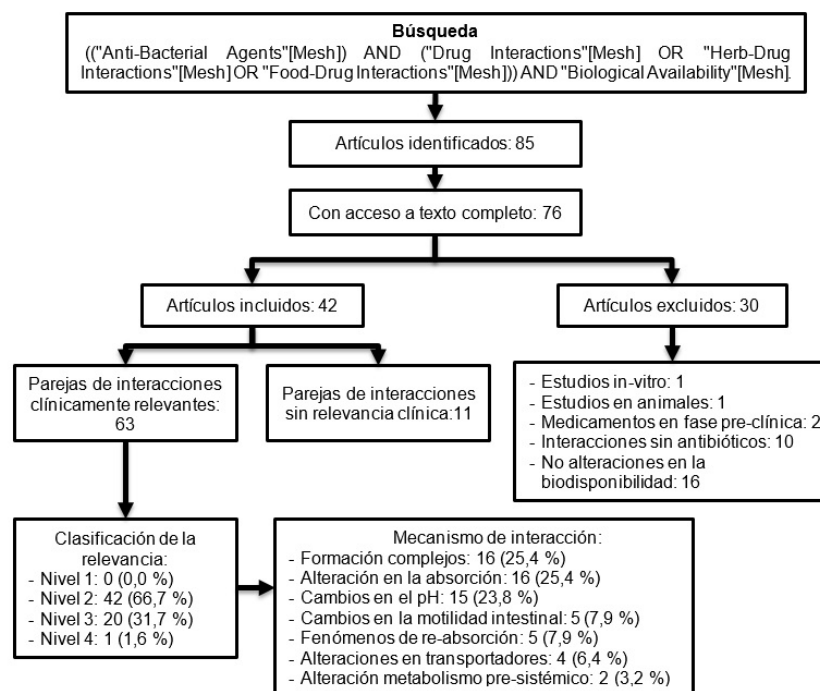


Figura 1. Esquema general de la revisión estructurada

Se identificaron 74 parejas de interacciones medicamento-sas relacionadas con medicamentos actualmente comercializados en Colombia, de las cuales 63 se valoraron como clínicamente relevantes.

Se identificaron 74 parejas de interacciones medicamentosas relacionadas con medicamentos actualmente comercializados en Colombia, de las cuales 63 se valoraron como clínicamente relevantes, asociadas a siete mecanismos ([cuadro 2](#)).

Cuadro 2. Resultados generales del mecanismo y relevancia clínica de las 63 parejas de interacciones medicamentosas ([9-47](#))

Mecanismo de la interacción	Relevancia clínica de la interacción medicamentosa				Total (%)
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Formación de complejos	0 (0,0)	14 (22,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	16 (25,4)
Alteración de la velocidad y cantidad absorbida	0 (0,0)	6 (9,5)	9 (14,3)	1 (1,6)	16 (25,4)
Cambios en el pH	0 (0,0)	12 (19,0)	3 (4,8)	0 (0,0)	15 (23,8)
Cambios en la motilidad intestinal	0 (0,0)	2 (3,2)	3 (4,7)	0 (0,0)	5 (7,9)
Fenómenos de re-absorción	0 (0,0)	3 (4,7)	2 (3,2)	0 (0,0)	5 (7,9)
Alteraciones en transportadores	0 (0,0)	3 (4,8)	1 (1,6)	0 (0,0)	4 (6,4)
Alteración metabolismo pre-sistémico	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)
Total	0 (0,0)	42 (66,7)	20 (31,7)	1 (1,6)	63 (100,0)

Adicionalmente, se identificaron once parejas de interacciones medicamentosas con evidencia de ausencia de interacción: isoniazida - ranitidina, amoxicilina - piperazina ([13](#)), cefalexina - piperazina, cefalexina - ranitidina, cefalexina - antiácidos, doxiciclina

- piperazina, doxiciclina - ranitidina (47), roxitromicina - omeprazol, roxitromicina- lansoprazol (47-49), roxitromicina - antiácidos y, linezolid - antiácidos (50).

Las interacciones se agruparon según el mecanismo identificado: a) alteración de la velocidad y cantidad absorbida (sin mecanismo definido) (cuadro 3); b) alteración en el pH (cuadro 4); c) formación de complejos insolubles (cuadro 5); d) alteración en la motilidad gastrointestinal (cuadro 6); e) modificación en la actividad de transportadores y en el metabolismo pre-sistémico (cuadro 7); f) procesos de re-absorción (cuadro 8).

Cuadro 3. Interacciones relacionadas con alteración de la velocidad y cantidad absorbida

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Furazolidona (16)	Omeprazol	2ª	Moderada	Definida	El omeprazol modifica la viscosidad y volumen del flujo gástrico disminuyendo la absorción del antibiótico – monitorizar la efectividad del antibiótico.
Isoniazida (13,18)	Alimentos		Moderada	Definida	Los alimentos pueden disminuir la biodisponibilidad del antibiótico hasta en un 51 % - monitorizar parámetros de efectividad. Se recomienda usar el medicamento con el estómago vacío.
Lincomicina (14)	Caolina + pectina		Moderada	Definida	La caolina + pectina absorbe irreversiblemente hasta un 90 % del antibiótico. No se recomienda esta combinación.
Rifampicina (17)	Isoniazida		Moderada	Definida	La isoniazida disminuye el ABC de la rifampicina hasta en un 34 %, al favorecer su hidrólisis en el estómago. No se recomienda esta combinación concomitantemente; sin embargo, se debe evaluar el riesgo-beneficio para evitar resistencias al tratamiento de la tuberculosis.
Tetraciclinas (14,49)	Sub-salicilato de bismuto		Moderada	Definida	El sub-salicilato disminuye la absorción del antibiótico hasta un 34 % - monitorizar parámetros de efectividad.
Zidovudina (15)	Alimentos altos en grasa		Moderada	Probable	Los alimentos altos en grasa disminuyen la absorción de la zidovudina – monitorizar la efectividad del medicamento. Se recomienda usar el medicamento con el estómago vacío o alimentos ligeros en grasa
Amoxicilina (47)	Ranitidina		Leve	Definida	La ranitidina disminuye ligeramente la Cmax del antibiótico – No requiere ajuste de dosis.
Clindamicina (14)	Caolina + pectina	Leve	Definida	La caolina + pectina aumenta el tiempo de absorción de 16 a 300 min sin afectar la cantidad absorbida. No requiere ajuste de dosis – se recomienda usar el antibiótico dos horas antes o después de la caolina + pectina	
Doxiciclina (20)	Alimentos	Moderada	Posible	Los alimentos disminuyen la absorción del medicamento en un 26 % - monitorizar parámetros de efectividad. Se recomienda usar el medicamento al menos una hora antes de los alimentos	
Eritromicina (15)	Etanol	3ª	Leve	Probable	El etanol disminuye la absorción del antibiótico – Se recomienda no consumir alcohol durante el tratamiento con antibióticos.
Eritromicina (15)	Alimentos		Leve	Probable	Los alimentos disminuyen la absorción del antibiótico – se recomienda usarlo con el estómago vacío si lo tolera.
Linezolid (21,22)	Alimentos		Leve	Definida	Los alimentos disminuyen la Cmax del antibiótico en un 18 %. No requiere ajuste de dosis
Metronidazol (19)	Alimentos		Leve	Definida	Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción sin alterar la Cmax. No requiere ajuste de dosis
Oxitetraciclina (20)	Alimentos		Moderada	Posible	Los alimentos disminuyen la absorción del medicamento en un 41 % - monitorizar parámetros de efectividad. Se recomienda usar el medicamento al menos una hora antes de los alimentos

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Tetraciclinas (19,20,48,49)	Alimentos	3 ^b	Leve	Definida	Los alimentos pueden disminuir la biodisponibilidad del antibiótico. No requiere ajuste de dosis
Minociclina (20)	Alimentos	4 ^c	Leve	Posible	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del antibiótico en un 14 %. No requiere ajuste de dosis

* Nivel 2: Riesgo alto. ^b Nivel 3: Riesgo medio. ^c Nivel 4: Riesgo bajo.
Cmax: concentración máxima; ABC: área bajo la curva; Min: minutos

Cuadro 4. Interacciones relacionadas con alteración en el pH

Antibiótico	Medicamento/Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Indinavir, pirimetamina, trimetoprim (22)	Didanosina		Moderada	Probable	El búffer que acompaña la didanosina aumenta el pH gástrico, disminuyendo la solubilidad del antibiótico. Monitorizar la efectividad del antibiótico. considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y la didanosina
Itraconazol, Ketoconazol, (15,23)	Inhibidores de la bomba de protones – Antihistamínicos – Antiácidos (Hidróxido de Aluminio y/o magnesio) – Didanosina	2 ^a	Moderada	Probable	El aumento en el pH gástrico puede disminuir la disolución del azol - monitorizar la efectividad del antibiótico. Considerar el uso de fluconazol
Ketoconazol (23,49)	Inhibidores de la bomba de protones		Moderada	Definida	El aumento en el pH gástrico puede disminuir la disolución del azol - monitorizar la efectividad del antibiótico. Considerar el uso de fluconazol
Claritromicina (24, 25)	Lansoprazol		Leve	Definida	El lansoprazol disminuye en un 20 % el ABC del antibiótico. No requiere ajuste de dosis
Claritromicina (15,25)	Omeprazol	3 ^b	Leve	Definida	El omeprazol aumenta el ABC del antibiótico en un 15 %. No requiere ajuste de dosis.
Ketoconazol (15)	Sucralfato		Leve	Probable	El sucralfato disminuye la absorción del antibiótico por alteración en el pH - monitorizar la efectividad del antibiótico. Considerar el uso de fluconazol

* Nivel 2: Riesgo alto. ^b Nivel 3: Riesgo medio.
ABC: área bajo la curva

Cuadro 5. Interacciones relacionadas con formación de complejos insolubles

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Ciprofloxacina (15,26)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)		Moderada	Definida	El antiácido disminuye el Cmax del antibiótico de 1,7mg/L a 0,1 mg/L. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el antiácido
Doxiciclina (14,47)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)	2 ^a	Moderada	Definida	El antiácido disminuye la biodisponibilidad del antibiótico en un 85 %. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el antiácido
Doxiciclina (14)	Sales de hierro		Moderada	Definida	Las sales de hierro disminuyen la Cp del antibiótico hasta un 80 %. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el suplemento

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Fluoroquinolonas (15,26)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)	2ª	Moderada	Definida	El antiácido disminuye la biodisponibilidad del antibiótico en un 90 %. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de tres horas entre el antibiótico y el antiácido
Fluoroquinolonas (15)	Didanosina		Moderada	Probable	El buffer que acompaña la didanosina favorece la conformación de quelatos que inhiben la absorción de las fluoroquinolonas. Monitorizar la efectividad del antibiótico, considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y la didanosina
Fluoroquinolonas (15,27)	Sucralfato		Moderada	Probable	El Sucralfato disminuye la biodisponibilidad del antibiótico. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el sucralfato
Ofloxacina (15,26)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)		Moderada	Definida	El antiácido disminuye el Cmax del antibiótico de 2,6mg/L a 0,7 mg/L. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el antiácido
Oxitetraciclina (14)	Leche entera		Moderada	Definida	La leche entera disminuye la Cp del antibiótico en un 60 %. Monitorizar parámetros de efectividad
Oxitetraciclina (14)	Sales de hierro		Moderada	Definida	Las sales de hierro disminuyen la Cp del antibiótico hasta un 60 %. Considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el suplemento
Tetraciclinas (26,28,49)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)		Moderada	Definida	El antiácido disminuye el ABC del antibiótico en un 90 %. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el antiácido
Tetraciclinas (29)	Café con leche		Moderada	Probable	El café con leche disminuye entre un 40 y 50 % la biodisponibilidad del antibiótico. Monitorizar parámetros de efectividad
Tetraciclinas (14,49)	Leche entera		Moderada	Definida	La leche entera disminuye la Cp del antibiótico en un 50 %. Monitorizar parámetros de efectividad
Tetraciclinas (14,49)	Sales de hierro		Moderada	Definida	Las sales de hierro disminuyen la Cp del antibiótico hasta un 40 %. Considerar el uso con intervalos de 2 horas entre el antibiótico y el suplemento
Tetraciclinas (29)	Té con leche	3ª	Moderada	Probable	El té con leche disminuye entre un 40 y 50 % la biodisponibilidad del antibiótico. Monitorizar parámetros de efectividad
Gatifloxacina (31)	Multivitamínico		Moderada	Posible	El multivitamínico disminuye la biodisponibilidad del antibiótico hasta un 80 %. Considerar el uso con intervalos de dos horas entre el antibiótico y el suplemento
Levofloxacina (30)	Carbonato de calcio		Leve	Definida	En pacientes con fibrosis quística, el espaciar el uso de levofloxacina y carbonato de calcio por dos horas produce una disminución de la absorción en un 19 % y un aumento en el tiempo para alcanzar la Cmax de 37 %. No requiere ajuste de dosis

^a Nivel 2: Riesgo alto. ^b Nivel 3: Riesgo medio.

Cp: Concentración plasmática; Cmax: Concentración máxima; ABC: área bajo la curva

Cuadro 6. Interacciones relacionadas con alteración en la motilidad gastrointestinal

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Azitromicina (15,32,33)	Alimentos	2 ^a	Moderada	Definida	Los alimentos disminuyen hasta en un 50 % la absorción del antibiótico. Monitorizar parámetros de efectividad del antibiótico. Se recomienda tomar el antibiótico con el estómago vacío.
Isoniazida (13,14,33)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)		Moderada	Definida	El antiácido aumenta la motilidad intestinal disminuyendo la absorción del antibiótico en un 20 – 30 %. Evitar el uso concomitante o considerar el uso con intervalos de 2 horas entre el antibiótico y el antiácido
Ácido clavulánico-Amoxicilina (47)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)		Leve	Definida	El antiácido aumenta el Cmax del antibiótico sin cambios en la biodisponibilidad. No requiere ajuste de dosis
Amoxicilina (47)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)	3 ^b	Leve	Definida	El antiácido aumenta el Cmax del antibiótico sin cambios en la biodisponibilidad. No requiere ajuste de dosis
Azitromicina (33)	Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio)		Leve	Definida	El antiácido disminuye el Cmax del antibiótico sin cambios en la biodisponibilidad. No requiere ajuste de dosis

^aNivel 2: Riesgo alto. ^bNivel 3: Riesgo medio.
Cmax: Concentración máxima

Cuadro 7. Interacciones relacionadas con modificación en la actividad de transportadores o en el metabolismo pre-sistémico

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Claritromicina (34-36)	Digoxina	2 ^a	Moderada	Definida	La claritromicina inhibe la glicoproteína P en el intestino aumentando 1.7 veces el ABC de la digoxina – monitorizar parámetros de seguridad de la digoxina.
Claritromicina (37)	Midazolam		Moderada	Definida	La claritromicina inhibe la glicoproteína P y la CYP3A4 aumentando 1.2 veces la biodisponibilidad del midazolam – monitorizar parámetros de seguridad del midazolam.
Claritromicina Eritromicina, (15,40,41)	Bloqueadores de canales de calcio (verapamilo, amlodipino, diltiazem)		Grave	Probable	Los macrólidos inhiben el CYP3A, aumentando la biodisponibilidad de los bloqueadores de calcio – monitorizar parámetros de seguridad de los bloqueadores de calcio. Riesgo de hipotensión severa.
Rifampicina (39)	Oxicodona		Moderada	Definida	La rifampicina induce el CYP3A4 en el intestino disminuyendo la biodisponibilidad de la oxicodona en un 30 % – monitorizar parámetros de efectividad de la oxicodona. Se recomienda ajustar dosis o cambiar el anestésico.
Saquinavir (38)	Jugo de pomelo		Moderada	Definida	El jugo de pomelo inhibe el CYP3A4 del intestino aumentando el ABC del saquinavir en un 150 % – se recomienda tomar el saquinavir con un vaso de jugo de pomelo
Tigeciclina IV (42)	Ciclosporina		Moderada	Posible	La tigeciclina inhibe la glicoproteína P del intestino aumentando la Cp de la ciclosporina – monitorizar parámetros de seguridad de la ciclosporina. Se recomienda disminuir las dosis de ciclosporina durante el tratamiento con tigeciclina.

^aNivel 2: Riesgo alto. ^bNivel 3: Riesgo medio.
Cmax: Concentración máxima, Cp: concentración plasmática, ABC: área bajo la curva

Cuadro 8. Interacciones relacionadas con procesos de re-absorción

Antibiótico	Medicamento/ Alimento	Relevancia clínica			Comentarios y sugerencias
		Nivel	Gravedad	Probabilidad de aparición	
Eritromicina (15,28,43)	Digoxina		Moderada	Definida	La eritromicina disminuye el metabolismo de la digoxina por la flora intestinal, aumentando la Cp de la digoxina de 0,72 a 1,03 – monitorizar parámetros de seguridad de la digoxina.
Neomicina (15)	Digoxina	2 ^a	Moderada	Probable	La neomicina disminuye el metabolismo de la digoxina por la flora intestinal, aumentando la biodisponibilidad de la digoxina – monitorizar parámetros de seguridad de la digoxina.
Tetraciclina (15,28)	Digoxina		Moderada	Definida	La tetraciclina disminuye el metabolismo de la digoxina por la flora intestinal, aumentando la biodisponibilidad de la digoxina – monitorizar parámetros de seguridad de la digoxina.
Ampicilina (21,44-46)	Etinil-estradiol	3 ^b	Leve	Definida	La ampicilina disminuye la flora intestinal, disminuyendo la biodisponibilidad del etinil-estradiol – monitorizar parámetros de efectividad del etinil-estradiol. Se recomienda el uso de anticonceptivos de barrera durante el tratamiento con antibióticos
Tetraciclina (28,44-46)	Etinil-estradiol		Leve	Definida	La tetraciclina disminuye la flora intestinal, disminuyendo la biodisponibilidad del etinil-estradiol – monitorizar parámetros de efectividad del etinil-estradiol. Se recomienda el uso de anticonceptivos de barrera durante el tratamiento con antibióticos

^aNivel 2: Riesgo alto. ^bNivel 3: Riesgo medio.
Cp: concentración plasmática.

Discusión

La absorción de los antibióticos puede variar debido a la edad del paciente, la presencia de enfermedades, al igual que por el uso concomitante de otros medicamentos o alimentos (2,6,7). La importancia de identificar y monitorizar estas variaciones radica en que la eficacia y seguridad de los antibióticos está relacionada con niveles adecuados del medicamento en plasma. Por su parte, los antibióticos también pueden afectar la biodisponibilidad de otros medicamentos (1,8,9), como midazolam (37), oxicodona (39), bloqueadores de canales de calcio (40,41), ciclosporina (42), anticonceptivos orales (44,45), entre otros.

Entre las interacciones identificadas, las de nivel 2 representaron la mayor proporción (67 %). Sin embargo, independientemente del mecanismo identificado, las principales variables implicadas con cambios en la biodisponibilidad son la variación en la velocidad o en la cantidad absorbida.

Los antibióticos con mayor número de interacciones de riesgo alto identificadas fueron: las tetraciclinas debido a la formación de complejos insolubles, y ketoconazol e itraconazol debido a variaciones en el pH. Sin embargo, la modificación que puede generar estas interacciones no pone en riesgo la vida del paciente. Por tal razón, como principal recomendación, algunos autores proponen ajustar la posología del tratamiento en intervalos de dos o más horas, evitar el uso simultáneo con medicamentos que afectan el pH o con cationes polivalentes como antiácidos, multivitamínicos, suplementos de calcio, entre otros (13-15).

Las posibles interacciones entre medicamentos y alimentos son un tema ampliamente tratado en terapéutica (51,52). Los alimentos ricos en grasas, metales multivalentes o proteínas pueden influir ampliamente en la absorción de medicamentos según varios

Los antibióticos con mayor número de interacciones de riesgo alto identificadas fueron: las tetraciclinas debido a la formación de complejos insolubles, y ketoconazol e itraconazol debido a variaciones en el pH. Por tal razón, como principal recomendación, algunos autores proponen ajustar la posología del tratamiento en intervalos de dos o más horas, evitar el uso simultáneo con medicamentos que afectan el pH o con cationes polivalentes como antiácidos, multivitamínicos, suplementos de calcio, entre otros.

mecanismos. La identificación de estas posibles interacciones puede ser importante en la práctica clínica, especialmente debido al alto riesgo que tienen de presentarlas los pacientes de escasos recursos, con serios problemas de salud, pediátricos y/o gestantes (53). Además, podría ser útil para el proceso de prescripción y dispensación e información para el uso adecuado de estos antibióticos por parte del paciente.

No fue posible identificar trabajos que evaluaran la relevancia clínica de las interacciones en este tipo de medicamentos; sin embargo, los mecanismos identificados como causantes de las interacciones en esta revisión se relacionan con los reportados por Bint AJ *et al.* (14) y Gregg *et al.* (15), tales como la formación de complejos, cambios en el pH o en la motilidad intestinal, fenómenos de re-absorción, alteración metabolismo pre-sistémico y alteraciones en transportadores.

Este estudio permitió identificar 11 parejas de medicamentos con evidencia de ausencia de interacción (medicamentos que utilizados concomitantemente no generan modificaciones en la magnitud y el efecto de los fármacos implicados): isoniazida - ranitidina, amoxicilina - piperazina (13), cefalexina - piperazina, cefalexina - ranitidina, cefalexina - antiácidos, doxiciclina - piperazina, doxiciclina - ranitidina (47), roxitromicina - omeprazol, roxitromicina - lansoprazol (47-49), roxitromicina - antiácidos y linezolid - antiácidos (50). En este sentido, es importante destacar que este tipo de información permite establecer combinaciones seguras en la práctica clínica, basada en evidencia. Por ello, los trabajos orientados a identificar y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas deberían incluir dicha caracterización.

La absorción de antibióticos puede verse afectada notoriamente por la utilización simultánea de medicamentos o alimentos y, a su vez, los antibióticos pueden modificar la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados simultáneamente, lo que puede generar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

Limitaciones

La limitación principal de este estudio radica en que la búsqueda se restringió a las bases de datos PubMed/Medline y Embase, pudiendo conllevar a la no identificación de otras posibles parejas de interacción. Sin embargo, pudo ser minimizado, realizando la revisión sin límite de fecha y además se complementó con artículos considerados relevantes o referenciados en los estudios incluidos.

Conclusión

La absorción de antibióticos puede verse afectada notoriamente por la utilización simultánea de medicamentos o alimentos y, a su vez, los antibióticos pueden modificar la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados simultáneamente, lo que puede generar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. En esta revisión, de las 63 interacciones identificadas, el 67 % son de riesgo alto.

Agradecimientos

Fuente de apoyo financiero: El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, convocatoria sostenibilidad (2018 - 2019).

Bibliografía

1. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352(6285):544-5.
2. Rodríguez MCS, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev Latinoam Enfermagem*. 2016; 24:e2800.

3. Homero GE. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *RM CLC*. 2012; 23(1): 31-5.
4. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin Barc*. 2007; 129:27-35.
5. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *EFIM*. 2008; 19(6):413-20.
6. Fernández E, Pérez R, Hernández A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factores y mecanismos para las diferencias farmacocinéticas entre la población pediátrica y los adultos. *Farmacia*. 2011; 3(1):53-72.
7. McCracken GH Jr, Ginsburg CM, Clahsen JC, Thomas ML. Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children: effect of feeding on bioavailability. *Pediatrics*. 1978; 62(5):738-43.
8. Swanson HI. Drug metabolism by the host and gut microbiota: a partnership or rivalry? *Drug Metabolism and Disposition*. 2015; 43(10):1499-1504.
9. Kim DH. Gut microbiota-mediated drug-antibiotic interactions. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015; 43(10):1581-89.
10. Enright EF, Gahan CGM, Joyce SA, Griffin BT. The impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016; 89(3):375-82.
11. Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2014; 75(11):1323-25.
12. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(7):S831-40.
13. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci*. 1999; 317(5):304-11.
14. Bint AJ, Burt I. Adverse antibiotic drug interactions. *Drugs*. 1980; 20(1):57-68.
15. Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med*. 1999; 106(2):227-37.
16. Calafatti SA, Ortiz RA, Deguer M, Martinez M, Pedrazzoli J Jr. Effect of acid secretion blockade by omeprazole on the relative bioavailability of orally administered furazolidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(2):205-9.
17. Shishoo CJ, Shah SA, Rathod IS, Savale SS, Vora MJ. Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed dose combination (FDC) formulation. *Int J Pharm*. 2001; 228(1-2):53-67.
18. Peloquin CA, Namdar R, Dodge AA, Nix DE. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(8):703-10.

19. Spénard J, Aumais C, Massicotte J, Brunet JS, Tremblay C, Grace M, et al. Effects of food and formulation on the relative bioavailability of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given for *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(4):374-7.
20. Meyer FP. Minocycline for acne. Food reduces minocycline's bioavailability. *BMJ*. 1996; 312(7038):1101.
21. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42(13):1129-40.
22. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos*. 2001; 22(3):91-7.
23. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *WJG*. 2010; 16(19):2323-30.
24. Ortiz RA, Calafatti SA, Moraes LA, Deguer M, Ecclissato CC, Marchioretto MA, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and acid blockade by lansoprazole on clarithromycin bioavailability. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(3):383-9.
25. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug safety*. 2014; 37(4):201-11.
26. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 18(3):210-9.
27. Sulochana SP, Syed M, Chandrasekar DV, Mullangi R, Srinivas NR. Clinical drug-drug pharmacokinetic interaction potential of sucralfate with other drugs: review and perspectives. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2016; 41(5):469-503.
28. Hersh EV. Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part II of a series. *J Am Dent Assoc*. 1999; 130(2):236-51.
29. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. *Biopharm Drug Dispos*. 1997; 18(5):459-63.
30. Pai MP, Allen SE, Amsden GW. Altered steady state pharmacokinetics of levofloxacin in adult cystic fibrosis patients receiving calcium carbonate. *J Cyst Fibros*. 2006; 5(3):153-7.
31. Mallet L, Huang A. Coadministration of gatifloxacin and multivitamin preparation containing minerals: potential treatment failure in an elderly patient. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(1):150-2.
32. Foulds G, Luke DR, Teng R, Willavize SA, Friedman H, Curatolo WJ. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 37 Suppl C:37-44.

33. Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1998; 32(7-8):785-93.
34. Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: A population-based study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 86(4):383-6.
35. Ito S, Nasu R, Tsujimoto M, Murakami H, Ohtani H, Sawada Y. Effect of macrolide antibiotics on uptake of digoxin into rat liver. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2007; 28(3):113-23.
36. Lee CY, Marcotte F, Giraldeau G, Koren G, Juneau M, Tardif JC. Digoxin toxicity precipitated by clarithromycin use: case presentation and concise review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011; 27(6):e70-e15.
37. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamman MA, O'Mara EM Jr, Hall SD. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 64(2):133-43.
38. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(7):S831-40.
39. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Pertovaara A, Neuvonen M, Laine K, et al. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology*. 2009; 110(6):1371-8.
40. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Canadian Medical Association Journal*. 2011; 183(3):303-7.
41. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, Garg AX. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug Interactions and acute kidney injury. *JAMA*. 2013; 310(23):2544-53.
42. Srinivas NR. Tigecycline and cyclosporine interaction-an interesting case of biliary-excreted drug enhancing the oral bioavailability of cyclosporine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(5):543-4.
43. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP Jr, Tse-Eng D, Saha JR. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med*. 1981; 305(14):789-94.
44. Elliman A. Interactions with hormonal contraception. *Br J Fam Plann*. 2000; 26(2):109-11.
45. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: A systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018; 218(1):88-97.
46. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *BJOG* 2017; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15027>.

47. Deppermann KM, Lode H, Höffken G, Tschink G, Kalz C, Koeppe P. Influence of ranitidine, pirenzepine, and aluminum magnesium hydroxide on the bioavailability of various antibiotics, including amoxicillin, cephalexin, doxycycline, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33(11):1901-7.
48. Kees F, Holstege A, Ittner KP, Zimmermann M, Lock G, Schölmerich J, et al. Pharmacokinetic interaction between proton pump inhibitors and roxithromycin in volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(4):407-12.
49. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38(3):243-70.
50. Grunder G, Zysset-Aschmann Y, Vollenweider F, Maier T, Krähenbühl S, Drewe J. Lack of pharmacokinetic interaction between linezolid and antacid in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2006; 50(1):68-72.
51. Füredi P, Pápai K, Budai M, Ludányi K, Antal I, Klebovich I. In vivo effect of food on absorption of fluoroquinolones. *Acta Pharm Hung.* 2009;79(2):81-7.
52. de Boer A, van Hunsel F, Bast A. Adverse food-drug interactions. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015 Dec;73(3):859-65.
53. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014 Jan-Mar;13(1):89-102.