

Interacciones Medicamentosas

Pablo José Cambar D.M. M.S.
U.N.A.H.

INTRODUCCIÓN

Cuando se investiga una sustancia química desde el punto de vista farmacológico y por sus efectos se considera candidato potencial para ser introducido en el área clínica; debido a consideraciones de tipo científico, moral y económico, dicha droga es sometida rutinariamente a una amplia serie de pruebas toxicológicas agudas, subagudas y crónicas, en animales primero y luego en voluntarios sanos y enfermos. Del resultado de los ensayos preliminares dependerá si se introduce o no al mercado. Los estudios toxicológicos son lentos, difíciles y económicamente agobiantes, pero absolutamente necesarios. Sin embargo, es la experiencia clínica la que en última instancia dictaminará sobre el valor efectivo del medicamento en estudio. A pesar de la sofisticación en lo que se relaciona a investigar los posibles efectos indeseables de una droga considerada individualmente, un aspecto relativamente descuidado es el de las posibles interacciones medicamentosas (la realidad nos demuestra que las drogas se emplean en combinación con otras y es irracional el creer que la acción de una no modifica la de otra) cuando se han estudiado farmacológicamente la comunicación a los colegas del área clínica ha sido pobre. Si se consideran mecanismos de acción, metabolismo, absorción, excreción o distribución de un medicamento, en algunos casos se podría deducir el efecto final de una combinación de los mismos. Sin embargo la experiencia demuestra que esa "predicción" no siempre es acertada ya que en ciertas situaciones, cuando se trata de aumentar un efecto, se obtiene lo opuesto, etc. y aún peor, pueden aparecer efectos indeseables: Algunos muy importantes desde el punto de vista toxicológico. En la actualidad se ha descrito gran número de interacciones dilucidándose sus mecanismos de producción, encontrándose que por lo general el mismo puede ser explicado en términos de efectos físicos, alteraciones del medio interno, pH, electrolitos, etc. (1,2,3,4,5,6). En nuestro medio existen tendencias culturales que aseguran la incurrencia de interacciones medicamentosas. Por ejemplo: Práctica de la polifarmacia que significa la inclusión de múltiples ingredientes químicos en una simple prescripción, venta de productos constituidos por mezcla de medicamentos a radios fijos. ¡Inclusive ciertas combinaciones pueden originar interacciones!

Se observa una acentuada tendencia de los pacientes a consultar a varios facultativos, quienes de acuerdo a su criterio particular pueden recetar distintos productos. Hay venta indiscriminada de medicamentos, práctica de la automedicación y ejercicio ilegal de la Medicina. La información que nos proporcionan las casas farmacéuticas en nuestro país son muy deficientes en lo que a toxicología se refiere, notándose un verdadero contraste con lo que se observa en otros países. Existe una falta de comunicación de interacciones que se observan y no se publican y, también no ha sido sino hasta en los últimos años que la literatura médica ha comenzado a informar sobre este tipo de problema, y así tenemos algunas revisiones. Por ejemplo: Chudzik y Yaffe 1972, Prescott 1969, Palmer 1971, Hussar 1969, etc. Debido al problema que representan algunas interacciones para los usuarios de medicamentos prescritos facultativamente, por auto-

medicación u otros medios, hemos tratado de revisar este problema proporcionando un número de citas bibliográficas, bastante grande si se compara a la mayoría de las publicaciones que existen en la literatura médica.

En esta primera comunicación describiremos las interacciones de varios grupos de medicamentos: Antibióticos, antihipertensores, anticonvulsivantes, anticonceptivos y barbitúricos. Posteriormente publicaremos las interacciones de otros grupos de medicamentos.

Debido a que es imposible dar información pormenorizada de cada medicamento en particular, se escogerán algunas drogas modelo como ejemplos y, a continuación, se describirán en tablas del tipo de interacción, mecanismo de producción y referencias pertenecientes a cada droga para que el lector interesado tenga una orientación preliminar. Se discutirán algunos conocimientos básicos que permitirán entender el tema más racionalmente y que proporcionarán una visión panorámica sobre el mismo. En primer lugar, debemos saber que las interacciones medicamentosas pueden ocurrir antes de administrar el medicamento: pueden aparecer al momento de absorción y también a nivel de transporte, distribución, sitio de acción, metabolismo y excreción. A continuación se discuten estas situaciones.

II.—MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

A.—*Absorción:*

Por lo general, la absorción de un medicamento puede estar influenciado por múltiples causas y el resultado inmediato puede ser la reducción o el aumento de la absorción del mismo. Vervigracia: Los antiácidos forman complejos con las tetraciclinas reduciendo su absorción (1), la eritromicina y algunas penicilinas son rápidamente hidrolizadas en el pH ácido del estómago disminuyéndose su absorción (5). Si se administran simultáneamente Bisacodyl y antiácidos aparecen náuseas y vómitos, ya que la cápsula que la contiene es resistente al medio ácido pero no al alcalino. La imipramina reduce la absorción de fenilbutazona y oxifenbutazona y ello se debe al efecto atropínico de estos antidepresores tricíclicos (1). Los anticonceptivos interfieren con la absorción de ácido fólico.

B.—*Distribución y transporte:*

Cambios importantes en la distribución de las drogas pueden ocurrir por desplazamiento o competencia entre diferentes medicamentos por los sitios de unión a las proteínas. Cuando una droga está unida a los grupos aminos u otros de la albúmina plasmática se considera inactiva, porque no puede difundir libremente al sitio activo o receptor. Los efectos farmacológicos dependen de la droga que está libre. Debido a una afinidad mayor por los sitios de unión a la albúmina, una droga puede desplazar a otra de la proteína aumentando los efectos farmacológicos de la forma libre. Por este mecanismo que el efecto hipoglucémico de la tolbutamida es incrementado por la administración simultánea de fenilbutazona, sulfas y salicilatos (8). La warfarina sódica puede ser desplazada de sus sitios de unión por indometacina, oxifenbutazona y clofibrato (7). Drogas ácidas como sulfanomidas y salicilatos puede desplazar el metotrexate de su unión a la albúmina aumentando la toxicidad del mismo. La aspirina puede desplazar análogos de la penicilina, algunas sulfonamidas a la cloropropamida.

La especificidad en la unión a tejidos puede conducir a efectos adversos como se observa la toxicidad a la pamaquina seguida al tratamiento con quinacrina (Hígado) (5).

C.—*Metabolismo:*

En las células hepáticas se encuentra el llamado retículo endoplasmático rugoso y liso, este último se encuentra cargado de enzimas que se encargan de metabolizar medicamentos y que en conjunto reciben el nombre de sistema enzimático microsomal hepático (12, 14, 15, 16). Se sabe que la administración crónica de una droga puede reducir la actividad farmacológica de otra estimulando su inactividad metabólica. Las drogas tienen este efecto al incrementar las cantidades de enzimas metabolizadoras de drogas en los microsomas: Esto se conoce como inducción enzimática (13). Estas enzimas pueden metabolizar muchas drogas de importancia clínica a través de varias reacciones químicas. Ejemplo: Deaminaciones (anfetamina a p-Hidroxianfetamina), oxidación tioesteres (cloropromacina a sulfóxido de cloropromacina), reducciones (nitroglicerina a nitratos inorgánicos), conjugación (con ácido glucurónico y otros), hidrólisis (procaína a procainamida), etc. (15). La habilidad de las drogas para inducir las enzimas es un fenómeno que se ha estudiado ampliamente y, por lo tanto, existen muchos ejemplos: La fenilbutazona produce un marcado incremento de las enzimas microsomas hepáticas que metabolizan aminopirina a 4 aminoantipirina. Tratamientos previos con fenobarbital estimulan el metabolismo del fungicida, griseofulvina y los niveles sanguíneos del fungicida disminuyen. Existen inhibidores inespecíficos del metabolismo de las drogas. Para el caso, B-diethylamino, etil difenilpropilacetato (SKF-525-A) que bloquean un gran número de reacciones oxidativas microsomas: N demetilaciones, deaminaciones (oxidaciones), la formación de glucuronidos, de esterificaciones (9). Este agente aumenta la acción hipnótica del gran número de barbitúricos (11). El efecto analgésico de la morfina, el efecto depresor espinal de la mepesina y compuestos relacionados, la acción estimulante de la estircina y d-anfetamina reforzando además la acción anticonvulsivante de varias drogas antiepilépticas: Difenilhidantoína mesantoína, nirvanol, fenobarbital sódico, mefobarbital y la trimetadiona (10). Hemos mencionado el compuesto SKF525 no por ser usado clínicamente, sino más bien por su interés histórico ya que motivó el estudio de las interacciones medicamentosas por sus efectos en el sistema enzimático microsomal hepático. Los microsomas hepáticos pueden ser afectados por otros factores como: edad, sexo, etc.

La discusión de estos aspectos está bien pormenorizada en varias excelentes revisiones. Aparte de S.E.M.H., existen otros mecanismos por medio de los cuales, afectando metabolismo se puede tener una interacción medicamentosa. Por ejemplo: Existen drogas que inhiben la enzima monoaminooxidasa (que inactiva la N.A.D.) aumentando los niveles de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Este neurotransmisor puede ser masivamente desplazado de las mismas por drogas como efedrina o por constituyentes de alimentos (tiramina) tales como queso, frijoles, etc. El resultado puede ser una crisis hipertensiva y muerte del paciente. Los efectos cardiovasculares de la noradrenalina pueden ser potenciados por agentes antihistamínicos, y esto se atribuye a una inhibición de la captación de noradrenalina por las terminaciones adrenérgicas (efecto "cocainico") aumentando así la neurotransmisión simpática. De una manera general, es muy útil recordar que las drogas que actúan en la terminación nerviosa adrenérgica pueden originar interacciones cuando se usan simultáneamente.

D.—*Alteración del medio interno, pH y electrolitos:*

La alcalosis que resulta de la cloruresis producida por diuréticos mercuriales o del ácido etacrínico disminuye la actividad diurética de esas drogas pero es posible restablecer su acción farmacológica por la administración de acidificantes como el cloruro amoníaco que contrarresta alcalosis metabólica.

El uso de anfetamina en pacientes obesos es muy frecuente, es posible que su acción anorexianta está localizada en el hipotálamo lateral ya que reduce la ingesta de alimentos en animales con el área de la sociedad destruida (ventral). Aparentemente al inducir cetosis su acción disminuye y fracasa la terapia.

Es ampliamente conocido que al desarrollarse un pH ácido a nivel de abscesos (por ejemplo en infecciones odontológicas), la eficacia de los anestésicos locales está menoscabado.

E.—*Acción a nivel de la zona receptora:*

Los efectos aditivos o antagonistas a nivel de la zona receptora no plantean mucho problema y a este capítulo pertenecen las interacciones relativamente "predecibles". Por ejemplo: Los anticolinérgicos tipo atropina son potenciados por los antihistamínicos ya que ambos tienen efecto bloqueador muscarínico. Las fenotiacinas tienen un efecto bloqueador de los receptores alfa adrenérgicos, de allí que potencialice las acciones hipotensoras de varios medicamentos. La imipramina tiene efecto "cocaínico" y por lo tanto puede potencializar las acciones simpaticomiméticas de las catecolaminas y derivados. Los ésteres de colina son parasimpaticomiméticos, su acción puede aumentarse dando inhibidores de la acetilcolinesterasa que a su vez son antagonizados competitivamente por la atropina.

F.—*Excreción renal de drogas:*

Muchos medicamentos son electrolitos débiles y la reabsorción pasiva a nivel renal ocurre sólo en la forma liposoluble no ionizada. Por lo tanto cambios del pH del fluido tubular, afectará marcadamente la excreción de los medicamentos, en algunas situaciones, ésto se puede utilizar para favorecer la eliminación de los mismos en casos de intoxicaciones, por ejemplo: De salicilatos o fenobarbital. Es necesario que el pK de la droga esté entre 4 y 8. Ya se mencionó que cambios en el pK pueden inducir modificaciones en la potencia de algunos diuréticos disminuyendo su efectividad. Las drogas pueden competir por los sitios secretores de ácidos y se sabe que la tiazinas, penicilina y algunas sulfamidas compiten por los sitios secretores de ácido úrico, produciendo hiperuricemia. Cuando se administran simultáneamente salicilatos y fenilbutazona puede desencadenarse una hiperuricemia "paradógica". El probenecid inhibe la excreción renal de la indometacina y también de la penicilina por una competencia de la secreción tubular (17). Pero también disminuye el volumen de la distribución (18).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

A.—*Anticonvulsivantes:*

Se han realizado varios estudios en diferentes especies animales con el objeto de determinar si la administración de fenobarbital acelera el metabolismo del anticonvulsivante difenilhidantoína (Epamín). (19, 20, 26). Los resultados revelan que tanto el fenobarbital o la clorclicina incrementan la actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas (microsomales hepáticas). Es por lo tanto posible que el efecto estimulador del fenobarbital, y tal vez aquél inducido por otras drogas, explique la gran variación en los niveles plasmáticos observados en pacientes que reciben una misma dosis de difenilhidantoína (38, 39, 40). Es importante porque el fenobarbital se ha usado en combinación con difenilhidantoína en el tratamiento de epilepsia. Sin embargo, la primera disminuye la protección anticonvulsivante ofrecida por la segunda al acelerar su metabolismo. Por otro lado el fenobarbital es también un inhibidor competitivo del metabolismo de la difenilhidantoína, pero, afortunadamente, tanto uno como otro efecto son leves y la respuesta depende en gran parte del paciente dado: Es importantísimo regular dosis, recordando que el fenobarbital puede actuar a nivel de un foco secundario y es necesaria su administración.

Se ha notado que la administración crónica de difenilhidantoína en algunas ocasiones produce anemia megaloblástica. Dicha anemia responde al tratamiento con ácido fólico y B-12 (21, 22). En pacientes epilépticos se han detectado niveles subnormales de ácido fólico sanguíneo (23). La explicación es la siguiente: El ácido fólico natural (poliglutamato) debe transformarse en monoglutamato a nivel de la pared intestinal y esto se realiza por medio de una enzima conjugasa (24). La difenilhidantoína inhibe dicha enzima y por lo tanto disminuye la absorción de ácido fólico, otros estudios niegan este hecho. Como puede notarse, este tipo de interacción es una inhibición enzimática de la absorción de una vitamina. Existe el grave problema que a menos de que exista anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico no se debe de administrar rutinariamente el mismo ya que cuando se usan anticonvulsivantes los niveles de vitamina B-12 disminuyen significativamente por un mecanismo que todavía no ha sido dilucidado. La difenilhidantoína puede interferir con la biosíntesis de las coenzimas del ácido fólico, y también puede desplazar ácido fólico de su transportador proteico plasmático. Este problema necesita investigación.

La difenilhidantoína produce un incremento de la excreción urinaria de 6-hidrocortisol y de metabolitos polares no conjugados concomitante a un decremento relativo de los derivados tetrahydro-conjugados. La producción de 17-cetosteroides disminuye ligeramente en sujetos normales, pero no en aquellos con insuficiencia adrenal. Aparentemente la difenilhidantoína altera el metabolismo extra adrenal del cortisol y también el de los 17-cetosteroides (27). Existen algunos efectos que serían en parte explicados por una disminución de la actividad del cortisol. Ejemplo: hiperplasia linfoide (28, 29, 30, 31) que se observa mediante tratamiento con difenilhidantoína. La fenilbutazona, el fenobarbital y la difenilhidantoína estimulan la 6B-hidroxilasa (32). A continuación se presentan otras interacciones de la difenilhidantoína y posteriormente se describirán las de los barbitúricos.

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Lignocaína	Bloqueo Sinoatrial	Efectos aditivos	37
Dicumarol	Intoxicación por D.F.H.	Inhibe enzima hidroxilante responsable de la hidroxilación de la D.F.H.	34
Sultiamo	Aumento de la acción de D.F.H.	Reducción de la detoxificación metabólica de la D.F.H.	41
P.A.S.	Idem	Idem	20
Ciclocerina	Idem	Idem	20
Bishidroxicumarina	Idem	Inhibe su metabolismo o unión a las proteínas plasmáticas.	34
Isoniazid	Idem	Inhibición del metabolismo hepático.	20
Cloranfenicol	Idem	Idem	33
Disulfirán	Idem	Idem	36
Metilfenidato	Idem	Idem + efecto desincronizador también anfetamina.	35
Feniramidol	Idem	Inhibición del metabolismo hepático.	

Para mayores referencias ver capítulos de los barbitúricos más adelante.

B.—Interacciones medicamentosas de los agentes anticoagulantes:

Probablemente la primera comunicación sobre la existencia de interacción medicamentosa entre los agentes anticoagulantes y barbitúricos fue publicada por el médico argentino Avellaneda en el año de 1955 (42). En los años siguientes se han descrito interacciones de las cumarinas con los derivados del ácido barbitúrico. Por ejemplo: Barbital (43, 44, 45), amobarbital (42, 46), heptobarbital (47), vinbarbital (48) y secobarbital (45, 46). La dosis recomendada generalmente para el butobarbital sódico afecta significativamente la cantidad de anticoagulantes necesarios para obtener niveles óptimos de tiempo de protrombina. El fenobarbital, heptobarbital y el barbital estimulan las enzimas microsomales hepáticas responsables del metabolismo de las cumarinas, lo cual explica la necesidad de incrementar la dosis de anticoagulantes. Es lógico pensar que si se usan simultáneamente el anticoagulante y el barbitúrico, al suspender bruscamente el segundo se obtendrán niveles muy altos de anticoagulantes lo que conduce a crisis hemorrágicas (se han descrito varios casos en literatura

médica). Es de hacer notar que aparentemente existe un antagonismo directo de la acción hipoprotrombinémica de los anticoagulantes producido por los barbitúricos, y dicho mecanismo se ha confirmado para los siguientes medicamentos: Acenocumarol, bishidroxicumarina, etilbiscumacetato, fenprocumon y warfarina.

La griseofulvina induce enzimas que metabolizan a la warfarina más rápidamente de lo usual. Por lo tanto, los niveles de anticoagulantes disminuyen y, de acuerdo a los resultados de la estimación del tiempo de protrombina, puede haber necesidad de elevar la dosis de los mismos y al suprimir bruscamente la terapia con griseofulvina puede ocurrir un fenómeno de rebote (49, 50, 51).

El fenilramidol es químicamente el 2-(beta-hidroifenetil amino)-piridina HCL, y se usa en condiciones agudas o crónicas en que ambos, espasmos y dolor muscular ocurren simultáneamente (52). Se ha comunicado que tiene acciones analgésicas y alguna actividad relajante muscular. La administración de fenilramidol en las dosis recomendadas a dos pacientes bajo terapia anticoagulante condujo a una hipoprotrombinemia excesiva. El fenilramidol podría inhibir enzimas metabolizadoras de la warfarina o bien favorecer la acción del anticoagulante en su sitio de acción (53).

El fenilramidol aumenta la respuesta anticoagulante de la bishidroxicumarina. El fenilramidol no desplaza la warfarina de la albúmina en concentraciones clínicas de la droga. El efecto potenciador del fenilramidol es debido enteramente a inhibición del metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos. La warfarina es un inhibidor competitivo de la unión de la fenilbutazona con la albúmina humana. Ya que la fenilbutazona inhibe competitivamente la unión de warfarina a la albúmina humana, ambas drogas deben unirse al mismo en la proteína (54). Notamos con el estudio anterior que existe una fracción de la droga que se une a proteínas plasmáticas y otra que está libre de la concentración, de esta última a nivel del sitio receptor dependerá la intensidad de un efecto farmacológico. Desplazamiento de una droga de sus sitios de unión en la albúmina puede producir un incremento de su efecto farmacológico (55, 57).

La benilbutazona disminuye también la velocidad del metabolismo de la bishidroxicumarina (55). Puede suscitarse crisis hemorragíparas.

En lo que se refiere a la D-Tiroxina se ha demostrado que aumenta la acción anticoagulante de la bishidroxicumarina, pero las concentraciones plasmáticas y la vida media del anticoagulante no se afectan. Por lo tanto, el efecto potenciador ha sido atribuido a un incremento por la afinidad del receptor (58).

La D-Tiroxina y la sulfafenazole son poco afectivas en desplazar warfarina-14 C de la albúmina.

La atropina carece de efecto (56).

Después de una breve discusión de modelos se presenta el grupo más extenso de ejemplos de nuestra revisión ya que es donde el material es más abundante.

<i>Droga</i>	<i>Efecto sobre anticoagulante</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Acetaminofen	Ligero aumento	Potenciación	59
Acetil salicílico (ácido)	Probable aumento acción A.A.C.	Disminución de FC** Función plaquetaria alterada	60 61
Allo purinol	Aumento	Inhibición del metabolismo de las cumarinas, inhibición de la absorción.	62
Anabólicos esteroidales	Aumento	Disminuye Vit. K, circulante. Disminuye síntesis de F.C. Aumenta el metabolismo de los F.C. (?)	
Anticonceptivos orales	Inhibición	Aumenta en la síntesis de F. C. Dependientes de Vit. K VII y X.	64 65
Antibióticos Neomicina Clortetraciclina.	Ligero aumento	Reducción de la absorción de vitamina K.	
Cloranfenicol		Inhibición del metabolismo cumarínico.	33
Acido Nalidíxico	Probable aumento	Disminuye unión de cumarina a la albúmina.	67
Barbitúricos	Disminución	Aceleran metabolismo cumarínico. Antagonismo de la hipotrombinemia por cumarinas.	42, 43 68, 69, 87
Benzodiazepinas.	Sin efecto	Sin efecto.	46, 70
Benzotiadinas	Probable disminución	Aumenta actividades de los F.C. dependientes de Vit. K	63 71
Clofibrato	Aumento	Disminución de Vit. K circulante, disminución de la unión con la albúmina. Inhibición del metabolismo cumarínico.	72, 66

* Acción anticoagulante de las cumarinas

** Factores de la coagulación.

Cloral (hidrato)	Aumento	Desplazamiento de sus sitios de unión, inhibición de las enzimas microsomaes hepáticas.	73, 74, 75, 76, 87
Dextrotiro	Aumento	Aumenta afinidad de las cumarinas por receptor hepático. Produce hipermetabolismo y baja proteínas. Disminuye Vit. K circulante. Ligero desplazamiento de la unión con albúmina.	77 78 79
Diazoxida	Probable aumento	Disminuye unión de las cumarinas a la albúmina.	67
Disulfirán	Aumento	Inhibición metabolismo (?) Otros (?)	81
Etacrínico ácido	Aumento	Desplaza cumarina de la albúmina.	67
Etílico, alcohol	Disminución	En alcohólicos inducción del sistema microsomal.	82
Etelorvinol	Disminución	No definido S.E.M.H.	83 84
Fenobarbital	Disminución	Referido atrás.	
Fenilbutazona	Aumento	Referido atrás.	
Feniramidol	Aumento	Referido atrás.	
Fenformina	Aumento	Fibrinólisis asociada	85
Glucagón	Aumento	Disminución de la síntesis de F de C.	86
Glutetimida	Disminución	Aceleración del metabolismo cumarínico.	87
Griseofulvin	Disminución	Referido atrás.	
Indometacina	Probable aumento	No aclarado.	
Mefenamico (ácido)	Probable aumento	Desplaza warfarina de la albúmina.	67 63
Meprobamato	Sugiere inhibición	Aceleración del metabolismo cumarínico en animales.	12 45

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Metilfenidato	Aumento	Inhibición del sistema hepático microsomal.	88
MAO (inhibidores)	Aumento	Depresión de la síntesis de complejo protrombínico en animales.	89 90
Mercuriales (diuréticos)	Aumento	Aumento de niveles plasmáticos de F.C.? Eliminación aumentada de cumarínicos? etc.	91
Multivitaminas	Disminución	Si tienen Vit. K. contrarrestarían cumarina.	91
Nortriptilina	Aumento	Inhibe enzimas microsomales, hepáticas. Disminuye absorción.	62
Oximetatolona (anabólico)	Aumento	Depresión de la síntesis de fibrinógeno células hepáticas. ¿Otros?	92 93
Quinidina	Aumento	Acción hipoprotrombinémica en pacientes susceptibles. ¿Otros?	94 95 96
Tolbutamida	Probable	Desplazamiento de proteínas plasmáticas.	97
Siliconas	Probable	Disminución de la absorción de Fenidiona.	98

C.—Barbitúricos:

Vale la pena detenernos un poco en las observaciones realizadas por Brook et al (1972) quien estudió los efectos del fenobarbital en la cinética plasmática de dexametasona marcada y administrada a pacientes asmáticos. El fenobarbital produjo un decremento de la vida media de -44 por ciento y un incremento de la velocidad de aclaramiento de +88 por ciento. La velocidad de la excreción de la radioactividad urinaria aumentó siendo mayor el incremento en la fracción no conjugada- etilacetato. El aumento de la excreción de 6-Hidroxycortisol apoya la presencia de inducción hepática (99).

Este artículo es importante porque en el tratamiento del asma bronquial se usa con mucha frecuencia fenobarbital y éste a su vez disminuye la efectividad del tratamiento con corticosteroides. Esto sería crucial en un paciente asmático dependiente de esferoides para su manejo (100).

Probablemente el acelerado aclaramiento del fenobarbital observado en algunos asmáticos podría explicarse como resultado de una interacción medicamentosa.

Recientemente se ha descrito una elevada incidencia de raquitismo en niños que reciben terapia anticonvulsivante por mucho tiempo, y también se describe hipocalcemia y elevaciones de la fosfatasa alcalina. Los cambios de los huesos osteomalácicos responden rápidamente a la administración de vitamina D (101, 102). Estudios recientes publicados por T. J. Hahn y colaboradores (1970) revelan que sujetos humanos que están en terapia crónica con fenobarbital (103, 104) manifiestan una velocidad elevada de la desaparición de vitamina D₃-³H del plasma y que los microsomas hepáticos son capaces de convertir rápidamente dicha vitamina o metabolitos más polares. Este metabolismo acelerado de la vitamina D inducido por fenobarbital podría ser la explicación de los cambios óseos observados en los pacientes. También como algo aparte podría ser usado el fenómeno para tratar las intoxicaciones por vitamina D. Recordar en aquellos casos de hipoparatiroidismo post-quirúrgico recientes a vitamina D o pacientes con nula absorción de vitamina D. La vitamina D₃ es estructuralmente similar a las hormonas esféricas y son acumuladas por el hígado. Estos compuestos se esperan son metabolizados a productos más polares por el sistema hepático. Los metabolitos urinarios detectados sugieren dicho efecto.

En otros capítulos se han mencionado algunas interacciones de los barbitúricos. A continuación se describen otros ejemplos.

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Alcohol	Aumento	En situaciones agudas, potenciación. Crónicamente se produce aceleración de la detoxificación del pentobarbital.	105 112
Antihistamínicos	Aumento	Ambos son sedantes.	112
Acido salicílico	Aumento narcosis	Pas disminuye detoxificación hepática.	106
Acido fólico	Disminuye ácido fólico	Alterada absorción, u utilización (?)	107
Doxiciclina	Aumento narcosis	Competencia por albúmina.	108
Furazolidona	Aumento narcosis	Ver IMAO.	
Sulfaetiltiazole	Aumento narcosis	Competencia por los sitios de unión del pentobarbital con la albúmina.	108
Sulfametazine	Aumento narcosis	Idem	108
Sulfamilamida	Aumento narcosis	Idem	108
Sulfanilurea	Aumento	(?)	108

Anticoagulante	Ver atrás	Inhibición enzimática. Ver anticoagulantes.	42, 43 68, 69, 87
Cloranfenicol	Aumento	Inhibe sistema hepático microsomal.	33, 63
Tranquilizantes menores	Aumento	Efecto aditivo sedación. S.R.A. (?)	112
Corticosteroides	Aumento	Lo referido.	
Bilirrubina	Disminuye niveles de bilirrubina	Aumento de glucuronil transferasa de vías alternati- vas. Efecto en sistema ex- cretorio hepático.	108 109 110
Difenilhidantoína	Disminuye efecto de la D.F.H.	Discutido atrás.	
Fenotiacinas	Efectos aditivos	Sistema reticular cerebro medio.	
Digital	Disminuye efecto del digital	Acción a nivel de mem- brana (?)	
Griseofulvina	Disminuye efecto antimicótico	Acelera metabolismo.	111

En los otros capítulos se pueden encontrar otros ejemplos.

D.—Anticonceptivos orales:

Niveles bajos de ácido fólico y vitamina B-12 son muy frecuentes durante el embarazo. Su mecanismo de producción ha sido atribuido por lo general a un parasitismo fetal. Es muy interesante que en años recientes se han publicado varios casos de deficiencia de ácido fólico en mujeres que reciben anticonceptivos orales. Inicialmente se consideró que las evidencias eran únicamente circunstanciales, pero varios estudios tienden a confirmar que dicha deficiencia es real (113, 114, 115, 116, 117). Aparentemente las anemias megaloblásticas se deben a que en las mujeres que reciben anticonceptivos existe un déficit de la absorción de los poliglutamatos fólicos, y no de los monoglutamatos. Sería interesante estudiar en Honduras a las mujeres que reciben anticonceptivos orales ya que de acuerdo a esta interacción la dieta es importante ya que de por sí no basta para corregir la anomalía y se necesita para ello ácido fólico en dosis farmacológicas. El problema se complica ya que hay alteraciones de varios aminoácidos y otras vitaminas (114).

A continuación se presentan algunas posibles interacciones de los anticonceptivos orales haciendo notar que se necesitan muchos estudios en este campo con el objeto de arribar a conclusiones definitivas. Vale la pena mencionar que el número de interacciones conocidas para estas hormonas son relativamente pocas por lo cual es un campo abierto para la investigación.

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Vit. A	Empeora aumento de Vit. A, producido por anticonceptivos.	Los anticonceptivos incrementan niveles de Vit. A unida a alfa globulina a niveles tóxicos.	118
Piridoxina	Contrarresta depresión por anticonceptivos.	Los anticonceptivos disminuyen la unión de piridoxal fosfato y la apoenzima de sistema enzimático dependiente de B6.	119,120, 121,122.
Acido fólico	Contrarresta A, megaloblástica inducida por anticonceptivos.	Lo referido.	
Angiotensina	Probable aumento hipertensión inducida por anticonceptivos.	Anticonceptivos aumentan actividad sistema renina angiotensina tal vez por los niveles altos de progesterona que aumentan eliminación de Na.	123, 124
Corticoides	Probable aumento de corticoides (?)	Los anticonceptivos aumentan los niveles de corticoides unidos y libres.	125
Vitamina B-12	Probablemente contrarresta deficiencia de B-12 por an-	Los anticonceptivos orales disminuyen niveles de vitamina B-12 mecanismo (?).	
Andrógenos	Disminuye efectos androgénicos anticancerosos.	(?)	
Clofibrato	Disminución del efecto de Clofibrato	(?)	
Fenilbutazona	Disminución	Aumento del nivel de metabolismo	
Anticoagulantes cumarínicos	Disminución del efecto de cumarinas.	(ver atrás)	64, 65, 127
Fenobarbital	Probable disminución (?)	Fenobarbital aumenta hidroxilación de progestinas y estrógenos.	126
Hexobarbital	Probable disminución efecto del hexobarbital (?)	Inhibición y luego estimulación del metabolismo por las enzimas microsomales hepáticas por norathynodrel.	
Promazine	Disminución efecto de la promazine (?)	Aumento metabolismo	1
Zoxazolamine	Probable disminución efecto de la zoxazolamina (?)	Idem	126

E.—*Agentes antihipertensores:*

La guanetidina es uno de los más potentes y más comúnmente usados antihipertensores. Puede considerarse representativa de las drogas que deprimen las respuestas nerviosas post-ganglionares, en parte debida a una lenta liberación de la Noradrenalina en la unión neuroefectora, resultando en una disminución de las catecolaminas tisulares a un porcentaje más bajo de lo normal. Los antidepresores tricíclicos inhiben la captación de una amplia variedad de bases aromáticas sustituidas incluyendo la guanetidina (128). Por esa inhibición, el acceso de la guanetidina a su sitio de acción está bloqueado y consecuentemente falla en ejercer sus efectos hipotensores. La cloropromacina también inhibe la toma de aminas de una manera similar a las drogas tricíclicas. Se ha observado que la cloropromacina antagoniza los efectos hipotensores de la guanetidina. Et grado de antagonismo es tal que en estudios controlados se ha visto que la presión diastólica asciende progresivamente a niveles iniciales previos a la institución de terapia antihipertensiva (129). Probablemente la cloropromacina bloquea la toma de guanetidina el interior de la neurona donde la guanetidina ejerce su efecto (130).

En años recientes se han comunicado crisis hipertensivas bastante serias inclusive en algunos casos mortales en pacientes hipertensos que reciben inhibidores de mono amino-oxidasa (131). Estas crisis se han presentado después de la ingestión de queso, de frijoles (*vicia faba* L.) y otros alimentos (132, 133, 134, 135, 136). Los inhibidores de mono amino-oxidasa tienen la habilidad de bloquear la deaminación oxidativa de las aminas biogénicas. También inhiben otras enzimas incluyendo el sistema enzimático microsomal hepático. Las catecolaminas se acumulan en forma de Noradrenalina, Dopamina y Octamina en las terminaciones nerviosas. Inclusive, las dos últimas se ha considerado como "falsos transmisores" al predominar su acción sobre la de Noradrenalina. De todas maneras, el mecanismo de acción de los inhibidores de monoamino oxidasa en los casos de hipertensión es altamente especulativo. Lo importante es que hay acumulación de noradrenalina y ésta puede ser desplazada desde el interior de las neuronas hacia el receptor por algunas sustancias como la tiramina que, como se sabe, se encuentra en altas concentraciones en el queso. Al liberarse agudamente la Noradrenalina ejerce su efecto vasopresor y, en algunos pacientes, ha sido tan grande la respuesta que, como se mencionó anteriormente, han presentado accidentes cerebrovasculares y muerte. Ya han habido problemas médicos legales debido a esta complicación. El efecto se ha visto también con tranilcipromina. Pacientes que reciben pargilina en estudios controlados se ha visto que tienen ascenso de la presión arterial de más de 100 mm. Hg. cuando ingieren frijoles (*Vicia Faba*): La sustancia activa parece ser la 3,4 dihidroxifenil asnina. Es de hacer notar que tanto en el caso del incremento de presión arterial por queso o frijoles, la respuesta puede ser controlada por un bloqueador alfa-adrenérgico (Regitina). Amery A. (1970) comunica elevaciones de presión arterial en pacientes que ingieren queso después de Depresequina (137).

El problema se complica porque los inhibidores de mono amino son muchos, por ejemplo la furazolidona (138), y son empleados en muchos casos no sólo para tratar hipertensión arterial, son usados ampliamente en psiquiatría para el tratamiento de los pacientes deprimidos.

A continuación se presentan interacciones medicamentosas de algunos agentes antihipertensores.

Tiramina	Crisis hipertensiva	Liberación de catecolaminas por la tiramina.	132,133, 145
Insulina	Aumento del efecto de la insulina	Estimula liberación (?)	146
Droperinol	Aumenta efecto	Depresión de su metabolismo (?)	147
Levopoda	Aumento de presión arterial	Potenciación con el IMAO debido a que L. dopa es simpaticomimético.	147
Reserpina	Excitación	Aumento inicial de catecolamina en las terminaciones nerviosas (?).	149
Gotas nasales o antiasmáticos. (afedrina).	Pérdida del control de hipertensión.	Liberación de catecolaminas.	
Meperidina	Delirio, coma, hiperpirexia, hipertensión	Depresión del metabolismo de meperidina. Desconocido (?).	
Fenilpropanalamina	Aumento de la acción de fenilpropanolamina	Inhibición del sistema hepático microsomal.	
Metaramidol	Aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético acentuado.	150
Mefetermina	Aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético acentuado.	
Dopamina	Ligero aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético directo.	151
Noradrenalina	Ligero aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético directo.	151
Imipramina Amitriptalina	Excitación, delirio convulsiones.	Las catecolaminas se acumulan y luego viene liberación y bloqueo de captación.	125
L. Metildopa	Hipertensión, estimulación.	Estímulo de receptores (?)	153
Fenotiacina	Aumenta efecto de las fenoticianas.	Inhibición de su detoxificación.	154

F.—*Antibióticos:*

Estudios clínicos y de laboratorio demuestran que una combinación de antibióticos puede resultar en un aumento de actividad mayor que un efecto aditivo de los dos agentes o en efectos aditivos simples. Sin embargo en los últimos años se han descrito casos de antagonismo.

Ha existido cierta tendencia a pensar que "si una droga es buena, la administración de dos debe ser mejor". La terapia antimicrobiana se ha basado en este tipo de razonamiento y por lo general nos ha llevado a los llamados "tiros de escopeta". Desafortunadamente, esto conduce a problemas que, a pesar de haber sido detectados desde hace unas 3 décadas, han sido poco conocidos. Por ejemplo: En los últimos años se acepta dividir los antibióticos en el grupo I que comprenden la penicilina, estreptocimina, bacitracina, neomicina y polimixinas y el II que abarca el cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina, novobiocina y también sulfonamidas. Los del grupo de la penicilina pueden ser aditivos o sinérgicos y los del segundo nunca llegan a ser bactericidas al combinarse y lo peor es que pueden contrarrestar el efecto bactericida del grupo de la penicilina. La historia de la división de estos grupos es muy interesante y ha sido magníficamente recopilada por Jawetz E. y Gunnison J. B. 1953 (155).

El estudio de las acciones combinadas de antibióticos comenzó con el problema de las endocarditis bacterianas que al principio eran muy resistentes a cualquier tratamiento ya que se tenía la penicilina. Al ser usada ésta se logró una remisión bastante buena de la mayoría de los casos, debido a *Streptococcus fecalis* que sólo respondían al tratamiento cuando se usaban combinaciones de penicilina y estreptomina. Después en el curso de otras investigaciones se observa que tanto la terramicina como la aureomicina y cloranfenicol eran antagonistas del efecto de la penicilina, de esta manera siguieron las investigaciones hasta el estado actual (156, 157, 158, 159, 160, 161). Últimamente se han descrito interacciones, no sólo entre combinaciones de antibióticos, sino también cuando se mezclan antibióticos con otras sustancias. Por ejemplo: sulfonamidas y aspirinas, cloranfenicol y fenilbutazona, etc.

Las interacciones de los agentes y quimioterapéuticos de la infección son muchas. A continuación se presentan ciertos ejemplos referidos a los antibióticos más comunes.

1. INTERACCIONES DE LAS SULFONAMIDAS			
<i>Droga</i>	<i>Interacciones</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Metatrexate	Aumento toxicidad del metotrexate	Desplazamiento de los sitios de unión a proteínas.	165
Clorpropamida	Hipoglicemia	Competencia por sitios de unión en albúmina.	621,163, 164
Fenilbutazona	Aumenta efecto de sulfonamida	Desplazamiento de la albúmina (?).	1
Tolbutamida	Aumenta efecto de sulfonamida	Desplazamiento de la albúmina.	162,163, 164

Ametopterina	Aumento de toxicidad de la ametopterina	(?)	
Penicilina	Disminuye efecto de la sulfonamida	Ver discusión.	
PABA	Idem	Competencia por la síntesis de ácido fólico.	166,167, 168,169.
Aspirina	Aumenta efecto de la aspirina o sulfonamidas	Compiten por las zonas fijadoras en la albúmina plasmática.	112, pág. 660
Trimetropim	Aumento del efecto de ambos	Potenciación en varias enfermedades entéricas y bruce- losos.	170,171, 172,173.
Cloranfenicol	Aumento de efectividad	En meningitis por H. influenzae.	127 pág. 1181
Adenina, guanina, hipoxantina, metionina	Disminuyen acción de la sulfonamida	Relación con PABA, metionina.	168, 169

2. INTERACCIONES DE CLORANFENICOL

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Anticoagulante	Aumenta efecto anticoagulante	Retarda biotransformación	33
Barbitúricos	Aumento del efecto de los barbitúricos	Inhibición de su metabolismo.	33
Codeína	Aumento del efecto de la codeína	Inhibición de su metabolismo.	
Difenilhidantoína	Aumento del efecto de la difenilhidantoína	Retarda biotransformación.	33
Cloropropamida	Aumento efecto de la cloropropamida	Metabolismo de cloropropamida está inhibido.	174, 175
Penicilina	Disminuye efecto de penicilina	Los inhibidores de síntesis proteica afectan inhibidores de la síntesis de pared.	127 pág. 1274, 176, 177
Sulfonilurea	Aumenta efecto hipoglicemiante	Inhibición del metabolismo por cloranfenicol.	33
Sulfadiazine Sulfasoxazole	Se potencian	Resultados buenos en meningitis por H. Influenza.	
Tolbutamida	Aumento de efecto tolbutamida	Retardo de la biotransformación de tolbutamida.	33

CIUDADANOS

Probenecid	Aumento del efecto de la penicilina	Disminución de la eliminación renal de la penicilina.	112 Pág. 658 169 Pág. 1458
Estreptomicina	Potenciación	Observado en infecciones por enterococo.	
Clortetraciclina		Observado en meningitis.	179, 180

6. INTERACCIONES DE LA GENTAMICINA

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Carbenicilina	Aditivos para tratar <i>P. aureginosa</i> (?) datos contradictorios	Gentamicin llega fácilmente a ribosomas en presencia de un inhibidor de la síntesis de membrana.	181
Carbenicilina	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones T.V.		182, 183
Colistina	Efectos aditivos	En casos de <i>Pseudomonas</i> .	
Cloxacillin	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones I.V.		182
Acido Etacrínico	Potencia neurotoxicidad	Altos niveles de gentamicina.	
Cefalosporinas	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones I.V.		182
Ampicilina	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones I.V.		182
Ampicilina	Efectos aditivos	Contra <i>Proteus</i>	182
Kanamicina	Idem	Idem	
Metoxifluorano	Nefrotoxicidad	Ambos son nefrotóxicos.	

7. INTERACCIONES DE LAS TETRACICLINAS

Penicilina	Disminución de acción	Observado en meningitis neumococcica y en escarlatina.	179, 184
Estreptomina	Aumento de acción	Observado en casos de brucelosis.	185
	Disminución de acción	En casos de meningitis por <i>H. Influenzas</i> .	
Metoxifluorano	Nefrotoxicidad aumentada	Ambos son nefrotóxicos.	186
Sales de calcio, magnesio, aluminio	Disminuyen efecto de las tetraciclinas	Disminución de absorción.	187

COMENTARIO

Como se puede apreciar, el uso de combinaciones de medicamentos constituye un verdadero problema para la terapéutica actual (188, 189). Estudios críticos sobre el mismo puntualizan que existen tanto ventajas como desventajas cuando se usan combinaciones de drogas (190, 191). Entre las primeras se pueden citar las siguientes: Permite adherirse a un régimen prescrito más fácilmente; proporciona más comodidad al paciente y al doctor (ya que simplifica instrucciones); las combinaciones a dosis fijas son más baratas (20%) que cuando se usan drogas individuales; permite el uso de productos farmacéuticos que contienen medicamentos cuyas acciones son adecuadas en terapéutica. Entre las desventajas de uso de combinaciones de medicamento sobre todo a dosis fijas podemos citar: Formulaciones en dosis inflexibles constituyen un verdadero inconveniente en pacientes enfermos; un ingrediente "oculto" que pase desapercibido al doctor puede originar efectos lamentables; aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas sobre todo cuando una casa farmacéutica se aparta un poco de la ética profesional lanzando al mercado combinaciones irracionales.

Bueno: cada quien puede adoptar una posición en pro o en contra del uso de combinaciones de drogas, lo importante es tener claro que existe el peligro de dañar un paciente y, debido a ello es que, en ciertos países, se están tomando medidas reguladoras del empleo de combinaciones medicamentosas que verdaderamente cambiarán el panorama terapéutico actual (192).

SUMARIO

En esta revisión se trata de hacer consciencia sobre el problema que ha despertado gran interés durante los últimos años: El uso de combinaciones de drogas y el peligro de la producción de interacciones medicamentosas que ello involucra. Se dieron algunas nociones sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas, se proporcionaron modelos y luego se ilustraron con ejemplos de interacciones, mecanismos de producción y sus respectivas referencias; haciendo notar que no se consideraron todos los grandes grupos de medicamentos sino que solamente los anticonvulsivantes, anticoagulantes, anticonceptivos orales, antihipertensores, antibióticos y barbitúricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—PRESCOTT, L. F.: Pharmacokinetic Drug Interaction. *Lancet* 2: 1239, 1969.
- 2.—ROSENOER, V. M. and GILL, G. M.: Drug Interactions in Clinical Medicine. *Med. Clin. N. Amer.* 56: 585, 1972.
- 3.—BRESSLER, R.: Combined Drug Therapy. *Amer. J. Med. Sci.* 255: 98, 1968.
- 4.—PALMER, R. F.: Drug Interactions. *Med. Clin. N. Amer.* 55: 495, 1971.
- 5.—CHUDZIK, G. M.; YAFFE, S. J.: Drug Interaction. An important consideration for Rational Pediatric Therapy *Pediat. Clin. N. Amer.* 19: 131, 1972.
- 6.—HUSSAR, A.: Tabular compilation of drug interactions. *Amer. J. Pharm.*, 141: 109, 1969.
- 7.—AGGELER, P. M. et al: Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *New Eng. J. Med.*, 276: 496, 1967.
- 8.—CHRISTENSEN, L. K. et al: Sulphapenazole-induced hypoglycemia attacks in tolbutamide treated diabetes. *Lancet* 2: 1298, 1969.
- 9.—COOPER, J. R.; AXELROD, J. and BRODEE, B. B.: Inhibitory effects of B-Diethylamino ethyl Diphenyl propylacetate on a variety of drug metabolic. Pathways in vitro *J. Pharmacol, Exptl Therap.* 112: 55, 1954.
- 10.—SWINYARD, E. A.; MADSEN, J. A. and GOODMAN, L. S.: The effect of B-Diethylamino ethyl diphenil propylacetate (SKF No. 525 A) on the anticonvulsant. Properties of Antiepileptic Drugs *J. Pharmacol, Exptl Therap* 111: 54, 1954.
- 11.—COOK, L., TONER, J. J.; FELLOWS, E. J.: The effect of B. Diethyl aminoethyl propylacetate Hydrochloride (SKF N° 525-A) on Hexobarbital *J. Pharmacol Exptl Terap.* 111: 131, 1954.
- 12.—CONNEY, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol, Rev.* 19: 317, 1967. 13.—BURNS, J. J.: Implications of Enzyme Induction for Drug Therapy. *Amer. J. Med.* 37: 327, 1964.
- 14.—BRODIE, B. B.; AXELROD, J.; COOPER, J. et al: Detoxification of drug and other foreign compounds by liver microsomes. *Science* 121: 603, 1955.
- 15.—BRODIE, B. B.; GILLETE, J. R. and LA-DU, B. N.: Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. *Amer. Rev. Biochem.* 27: 427, 1958.
- 16.—HART, K. G.; ADAMSON, R. L.; FOUTS, J. R.: Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. *Pharmacol Exptl, Therap.* 137: 103, 1969.
- 17.—WEINER, J. M. and MUDGE, G. H.: Renal tubular mechanism for excretion of organic acids and bases. *Amer. J. Med.* 36: 743, 1964.
- 18.—GIBALDI, M. and SCHWARTZ, M. A.: Apparent effects of probenecid on the distribution of penicillins in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9: 345, 1968.
- 19.—CUCINELL, S. A.; KOSTER, R.; CONNEY, A. H. and BURNE, J. J.: Stimulatory effect of Phenobarbital on the metabolism of Diphenylhydantoin. *Pharmacol. Exptl. Therap.* 141: 157, 1963.

- 20.—KUTT, H.; HAYNES, J.; VERELY, K.: The effect of Phenobarbital on plasma diphenylhydantoin level and metabolism in man and in rat liver microsomes. *Neurology, Minneap.* 19: 611, 1969.
- 21.—REYNOLDS, E. H.: Mental effects of anticonvulsants, and folic acids metabolism. *Brain.* 91: 1563, 1968.
- 22.—HORWITZ, S. J.; KLIPSTEIN, F. A.; and LEVELACE, R. E.: Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant. *Drug Therapy Lancet.* 1: 563, 1968.
- 23.—MILLER, D. R.: Serum folate deficiency in children receiving anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 41: 635, 1968.
- 24.—DAHLKE, M. B. and MERTENS-ROESTER, E.: Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin. *Bood* 30: 341, 1967.
- 25.—HUNTER, R.; BARNES, J. and MALTHEUS, D. M.: Effect of folic acid supplement on Serum Vitamin B-12 levels in patients on anticonvulsants. *Lancet* 2: 666, 1969.
- 26.—DOW, W. I. M.: Electroencephalogram in anticonvulsant folate induced Deficiency *Brit. Med. J.* 2: 207, 1971.
- 27.—WERF, E. E.; MAC GEE, J. and SHOLITON, J.: Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. *J. Clin. Invest.* 43: 1824, 1964.
- 28.—ROSENFELD, S.; SWILLER, A. I.; SHENOY, Y. M. V. and MORRISON, A. N.: Syndrome stimulating C. lymphosarcome induced by diphenylhydantoin Sodium. *J. Amer. Med. Ass.* 176: 491, 1961.
- 29.—GAMS, R. A.; NEAL, J. A. and CONRAD, F. G.: Hydantoin induced pseudolymphoma. *Ann. Intern. Med.* 69: 557, 1968.
- 30.—CHEREIBER, M. M. and Me GREGOR, J. D.: Pseudolymphoma Syndrome. *Archs. Derm.* 97: 297, 1968.
- 31.—SALTZSTEIN, S. L. and ACKERMAN, L. V.: Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drug and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cáncer* 12: 164, 1959.
- 32.—CONNEY, H. H. et al: Induction of liver microsomal 6 Beta hidroxilase by diphenylhydantoin or phenobarbital: An explanation for the increased excretion of 6-hidroxicortisol in humans treated with these drugs. *Life Sci.* 4: 1091, 1965.
- 33.—CHISTENSEN, L. K.; SKOVSTED, L.: Inhibition of drug metabolism by choloranfenicol. *Lancet.* 2: 1397, 1969.
- 34.—HANSEN, J. M.; KRISTENSEN, M. S.; KOUSTED, L.; CHRISTENSEN, L. K.; GARRETTSON, L. K.; PEREL, J. M. and DAYTON, G.: Dicumarol induced diphenylhydantoin intoxication, *Lancet.* 2: 265, 1966.
- 35.—Methylhenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl biscoumacetate. *J. Amer. Med. Ass.* 207: 1053, 1969.
- 36.—OLESEN, O. V.: The influence of disulfirán and calcium carbimide on the serum diphenylhydantoin. *Arch. Neurol.* 16: 642, 1967.
- 37.—ROBERTH, A.: Wood sinoatrial arrest, an interaction between Phenytoin and lignocaine. *Brit. Med. J.* 1: 645, 1971.
- 38.—GARRETTSON, L. K.: Pharmacology of anticonvulsants. *Pediat. Clin. N. Amer.* 19: 187, 1972.
- 39.—GARRETTSON, L. K. and DAYTON, D. G.: Disappearance of phenobarbital and diphenylhydantoin from serum of children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11: 674, 1970.

- 40.—CUCCINELL, S. A.; CONNEY, A. H.; SANSUR, M. and BURNS, J. J.: Drug interaction in man. I. Lowering effects of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilatin). *Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 420, 1965.
- 41.—HANSEN, J. M. KRISTENSEN, M. and SKOVSTED, L.: Sulthiame as inhibitor of diphenylhydantoin metabolism. *Epilepsia*, 9: 17, 1968.
- 42.—AVELLANEDA, M.: Interferencia de los barbitúricos en la acción del Tromexan. *Medicina (B. Aires)*. 15: 109, 1955.
- 43.—DAYTON, P. G.; TORCAN y CHENQUIN, T. et al: The influence of barbiturates on coumarin plasma levels and protrombin response. *J. Clin. invest.* 40: 1797, 1961.
- 44.—WEÍNER, M.: Effect of centrally active drugs on the action of coumarin anticoagulants nature (London). 212: 1599, 1966.
- 45.—HUNNINGHAKE, D. B.; AZARNOFF, D. L.: Drug interactions with warfarin. *Arch. Intern. Med.* 121: 349, 1968.
- 46.—ROBINSON, D. S.; SYLVERSTER, D.: Interaction of commonly prescribed drugs and warfarin. *Ann. Inter. Med.* 72: 853, 1970.
- 47.—AGGELER, P. M.; O'REILLY, R. A.: Effect of heptabarbital on the response to bishydroxycoumarin in man. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 229, 1969.
- 48.—JOHANSSON, S. A.: Apparent resistance to oral anticoagulant therapy and influences of hypnotics on some coagulation factors. *Acta Med. Scand.* 184: 297, 1968.
- 49.—CULLEN, S. J.; CATALANO, P. M.: Griseofulvin-Warfarin antagonism. *J. Amer. Med. Ass.* 199: 582, 1967.
- 50.—CATALANO, P. M. and CULLEN, S. L.: Warfarin antagonism by griseofulvin. *Clin. Res.* 14: 266, 1966.
- 51.—UDALL, J. A.: Drug interference with warfarin therapy. *Clin. Med.* 77: 20, 1970.
- 52.—BATTERMAN, R. C; GROSSMAN, A. J. and MOURATAFF, G. J.: Analgesic effectiveness of phenylramidol hydro chloride. *Amer. J. M. se.* 238: 315, 1959.
- 53.—CÁRTER, S.: Potentiation of the effect of orally administered antiioagulants by phenylramidol hydro Chloride. *New Eng. J. Med.* 273: 423, 1965.
- 54.— SOLOMON, M. H.; SCHRGIE, J. J.; WILLIAMS, D.: The displacement of phenilbutazone-14c and warfarin 14c from the human albumin by various drugs and fatty acids. *Biochem. Pharmacol.* 17: 143, 1968.
- 55.—FOX, S. L.: Potentiation of anticoagulant caused by pyrazole compounds. *J. Amer. Med. Ass.* 188: 320, 1964.
- 56.—SOLOMON, M. H. and SCHROGIE, J. J.: The effect of various drugs on the binding of warfarin 14-cto human albumin. *Biochem. Pharmacol.* 16: 1219, 1967.
- 57.—EISEN, M. J. and YONKERS, N. Y.: Combined effect of sodium warfarin and phenylbutazone. *J. Amer. Med. Ass.* 183, 1964.
- 58.—SOLOMON, M. H.; SCHROGIE, J. J.: Change in receptor site effect of D-thyroxine on the anticoagulant response to warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8: 797, 1967.
- 59.—ANTLITZ, A. M.; MEAD, J. A.; TOLENTINO, M. A.: Potentiation of oral anticoagulant therapy by acetaminophen. *Curr, Ther. Res.* 10: 501, 1968.

- 60.—SHAPIRO, S.: Studies on prothrombin. VI The effect of synthetic vitamin K on the prothrombinopenia induced by salicylate in man. *J. Amer. Med. Ass.* 125: 546, 1944.
- 61.—MUSTARD, J. R.; PACKHAM, M. A.: Factors influencing platelet function: adhesion, release, and aggregation. *Pharmacol. Rev.* 22: 97, 1970.
- 62.—VESSELL, E. S.; PASSANANTI, G. T. and GRENE, F. E.: Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and Nortriptyline. *N. Engl. J. Med.* 283: 1483, 1970.
- 63.—WESER, J. K.; SELLERS, E. M.: Drug interactions with coumarin anticoagulants (Part. II) *New Eng. J. Med.* 285: 547, 1971.
- 64.—SCHROGIE, J. J.; SOLOMON, H. M.; SIEVE, P. D.: Effect of oral contraceptives on vitamin K. dependent clotting activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8: 670, 1967.
- 65.—POLLER, L.; THOMSON, J. M. et al: Progesterone oral contraception and blood coagulation. *Br. Med. J.* 1: 554, 1969.
- 66.—PETERS, M. A. and FOUTS, J. R.: The inhibitory effect of aureomycin (Chlortetracycline) Pretreatment on some rat liver microsomal enzyme activities. *Biochem. Pharmacol.* 11: 715, 1962.
- 67.—SELLERS, E. M. and KOCK WESER, J.: Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide ethacrynic, mefenamic and nalidixic acids. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11: 524, 1970.
- 68.—GOSS, J. E. and DICK HAUS, D. W.: Increased bishydroxycoumarin requirements in patients receiving phenobarbital. *New Eng. J. Med.* 273: 1094, 1965.
- 69.—MAC DONALD, M. G. and ROBINSON, D. S.: Clinical observations of possible barbiturate interference with anticoagulation. *J. Amer. Med. Ass.* 204: 97, 1965.
- 70.—LACKNER, H. and HURT, V. E.: The effect of librium on hemostasis. *Amer. J. Med. Sci.* 256: 368, 1968.
- 71.—O'REILLY, R. A.; AGGLER, P. M.: Determinants of the response to oral anticoagulant drug in man. *Pharmacol. Rev.* 22: 35, 1970.
- 72.—SCHROGIE, J. J.; SOLOBON, H. M.: The anticoagulant response to bishydroxycoumarin II. The effect of D-thyroxine, clofibrato and Norethandrolone. *Pharmacol. Ther.* 8: 70, 1967.
- 73.—CUCINELL, S. A.; ODESSKY, L.; WEISS, M. and DAYTON, P. G.: The effects of chloral hydrate on bishydroxycoumarin metabolism. *J. Amer. Med. Ass.* 197: 366, 1966.
- 74.—Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Interaction between chloral hydrate and warfarin. *N. Eng. J. Med.* 286: 53, 1972.
- 75.—SELLERS, E. M. KOCH-WESER, J.: Potentiation of warfarin-induced hypoprothrombinemia by chloral hydrate, *N. Eng. J. Med.* 283: 827, 1971.
- 76.—GRINER, P. F. et al: Chloral Hydrate and warfarin ioteraction: Clinical significance? *Ann. Intern. Med.* 74: 540, 1971.
- 77.—OWENS, J. C; NEELY, W. B.; OWENS, W. R.: Effects of Sodium Dextrothyroxine in patients receiving anticoagulants. *N. Engl. J. Med.* 266: 76, 1962.
- 78.—JONES, R. J.; COHEN, L.: Sodium Dextro-thyroxine in coronary disease and hypercholesteremia. *Circulation*, 24: 164, 1961.

- 79.—SOLOMON, H. M.; SCHROGIE, J. J.: Change in receptor site affinity: A proposed explanation for the potentiating effect of D-thyroxine on the anticoagulant response to warfarin. *O-in. Pharmacol. Ther.* 8: 797, 1967.
- 81.—RORHSTEIN, E.: Warfarin effect enhanced by disulfiram. *J. Amer. Med. Ass.* 206: 1574, 1968.
- 82.—KATES, R.M.H. et al: Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am. J. Med. Sci.* 258: 35, 1969.
- 83.—MARTIN, Y. C: The effect of ethchlorvynol on the drug-metabolizing enzymes of rats and dogs. *Biochem. Pharmacol.* 16: 2041, 1967.
- 84.—JOHANSSON, S. A.: Apparent resistance to oral anticoagulant therapy and influence of hipnotics on some coagulation factors. *Acta Med. Scand.* 184: 297, 1968.
- 85.—HAMBLIN, T. J. (letter) Interaction between warfarin and Rhenforman. *The Lancet* 2: 1327, 1971.
- 86.—KOCK-WESER, J.: Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin. *Ann. Intern. Med.* 72: 331, 1970.
- 87.—MAC DONALD M. G. et al: The effects of phenobarbital, Chloral betaine and glutethimide administration on warfarin plasma levels and hypoprothrombinemic responses in man. *Clin. Pharmacol Ther.* 10: 80, 1969.
- 88.—GARRETSON, L. K., PEREL, J. M.; DAYTON, P. G.: Methylphenidate interaction with both anticonvulsants and ethilbiscoumacetate. A new action of methylphenidate. *J. Amer. Med. Ass.* 207: 2053, 1969.
- 89.—HRDINA, P.; RUSNAKOVA, M., and KOVALCIK, V.: Changes of hypoprothrombinemic activity of indirect anticoagulants after MAO. Inhibitors and reserpina. *Biochem. Pharmacol.* 12: Suppl 1, 1963.
- 90.—SHINAMOTO, T. TAKEUCHI, K. and ISHIOKA, T.: Preventive effectiveness of MAO inhibitor and ineffectiveness of prothombinopenic anticoagulant against increase in plasma trombin activity by adrenaline, cholesterol. *Am. Heart, J.* 64: 71: 1962.
- 91.—EIPE, J.: Drugs effecting therapy with anticoagulants. *Med. Clinic N. Amer.* 56: 255, 1972.
- 92.—EKERT, H.; MUNTZ, R. H.; COLEBATCH, J. H.: Decreased anticoagulant tolerance with oxymetholone. *Lancet.* 2: 609, 1971.
- 93.—ROBINSON, B.H.B.; HAWKINS, J. B. and ELLIS, J. E.: Decreased anticoagulant tolerance with oxymetholone. *Lancet.* 1: 1356, 1971.
- 94.—PIRK, L. A. and ENGELBERG, R.: Hypoprothrombinemic action of Quinine Sulfate. *J. Amer. Med. Ass.* 128: 1093, 1945.
- 95.—KOCH-WESER, J.: Quinidine induced hypoprothrombinemic hemorrhage in patients in Chronic warfarin therapy. *Ann. Intern. Med.* 68: 511, 1968.
- 96.—GAZZANIGA, A. B.; STEWARD, D. R.: Possible quinidine induced hemorrhage in patient in chronic warfarin sodium. *N. Engl. J. Med.* 280: 711, 1969.
- 97.—CHAPLIN, H.; CASSELL, M.: Studies on the possible relationship of tolbutamide to dicumarol in anticoagulant therapy. *Am. J. Med. Sci.* 235: 706, 1958.
- 98.—TALBOT, J. M.; MEABE, B. W.: Effect of silicones on the absorption or anticoagulant drugs (letter) *Lancet.* 1: 1292, 1971.
- 99.—BROKS, S. M. WERL, E. E.; ACKERMAN, S. J. et al: Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in asthmatics. *Lancet.* 286: 1125, 1972.

- 100.—SCHWARTZ, H. J.; LOWELL, F. C.; MELBY, J. C.: Steroid Resistance in Bronchial Asthma. *Ann. Intern. Med.* 69: 493, 1968.
- 101.—RICHENS, A. and ROWE, D. J. B.: Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. Med. J.* 4: 73, 1970.
- 102.—DENT, C. E.; RICHENS, A.; ROWE, D.J.B.; STAMP, T.C.B.: Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. Med. J.* 4: 69, 1970.
- 103.—HAHN, T. J.; BIRGE, S. J.; SCHARP, C. R. and AVIOLL L. V.: Phenobarbital induced alterations in vitamin D. *Metabolism. J. Clin. Invest.* 51: 741, 1972.
- 104.—HAHN, T. J.; HADDAD, J. G.; BIRGE, S. J. and AVIOLÍ, L. V.: Phenobarbital induced acceleration of vitamin D. *Metabolism. J. Clin. Invest.* 49: 39, 1970.
- 105.—MISRA, P. S.; LEFEVRE, A.; ISHII, H.; RUBÍN, E. and LIEBER, C.: Increase of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats. *J. Amer. Med. Ass.* 51: 346, 1971.
- 106.—ROGERS, L. A.; ALCÁNTARA, G. A. and FOUTS, J. R.: p-amino salicylic acid induced prolongation of hexobarbital sleeping time *pharmacol. Exptl Ther.* 111: 55, 1954.
- 107.—WASMAN, S.; CORCINO, J. J.; HERBERT, V.: Drugs, toxins and dietary amino acids affecting vitamin B-12 or folic acid absorption or utilization. *Amer. J. Med.* 48: 600, 1970.
- 108.—PAGNINI, G.; DI CARLO, F.; GENAZZANI, E.: Enhancement of pentobarbital narcosis by drugs competing on the serum protein binding. *Bioch. Pharm.* 20: 3247, 1971.
- 109.—KHANA, N. N.; HARPER, E. R. and STERN, L.: In vitro effect of sodium phenobarbital and diethylnicotinamide (coramine) on the protein binding of bilirubin. *Clin. Biochem.* 2: 349, 1969.
- 110.—KREEK, J. M.; SLEISENGER, M. H.: Reduction of serum unconjugated bilirubin with phenobarbitone in adult congenital Non-Haemolytic unconjugated hyperbilirubinemia. *Lancet.* 2: 73, 1-68.
- 111.—RAMBOER, C.; THOMPSON, R.P.H.; WILLIAMS, R.: Controlled trials of Phenobarbitone therapy in neonatal Jaundice *Lancet.* 1: 966, 1969.
- 112.—BUEFIELD, D.; CHILD, K. J, ATKINSON, R. M. and TOMICH, E. G.: An effect of phenobarbitone on blood-levels of griseofulvin in man. *Lancet.* 2: 1042, 1963.
- 113.—GOTH, A.: *Farmacología médica.* Quinta edición, pág. 656, 1971.
- 114.—PATÓN, A.: Oral contraceptives and folate deficiency. *Lancet.* 1: 418, 1969.
- 115.—SHOJANIA, M. A.: Effects of oral contraceptives on vitamin B-12 metabolism (letter). *Lancet.* 2: 932, 1969.
- 116.—SHOJANIA, M. A.; BARNES, H. G.: Oral contraceptives and serum folate levels. *Lancet* 1: 1376, 1968.
- 117.—SPRAY, G. H.: Oral contraceptives and serum folate levels. *Lancet* 2: 110, 1969.
- 118.—MC LEAN, F. W.; HEINE, M. W.; HELD, B.; STREIFF, R. R.: Relationship between the oral contraceptive and folic acid metabolism. Serum folic acid concentrations. *Amer. J. Obst. Gyn.* 104: 745, 1969.

- 119.—FAL, I; PARKINSON, C; CRAFT, L: Effects of oral contraceptives on Human plasma Vitamin A. levels. *B. Med. J.* 2: 436, 1971.
- 120.—ROSE, D. P-: Oral contraceptives and depression. *Lancet* 2: 321, 1969.
- 121.—BAUMLATL, M. J.; WINSTON, R: Piridoxine and the pill (letter). *Lancet* 1: 832, 1970.
- 122.—CHRISTIE, G.: Piridoxine and the pill (letter). *Lancet* 1: 1065, 1970.
- 123.—PRICE, S. A.: Oral contraceptives and depression (letter). *Lancet* 2: 158, 1969.
- 124.—HARRIS, P. W. R.: Malignant hypertension associated with oral contraceptives. *Lancet*. 2: 466, 1969.
- 125.—HORROBIN, D. F.: Oral contraceptives and malignant hypertension (letter). *Lancet*. 2: 1008, 1969.
- 126.—RICARDS, P.: Cortisol excess and complications all the contraceptive pill (letter). *Lancet*. 2: 1007, 1969.
- 127.—JUCHAU, M. R.; FOUTS, J. R.: Effects of norethynodrel and progesterone on hepatic microsomal durg-metabolizing enzyme systems. *Biochem. Pharmacol.* 15: 891, 1966.
- 128.—GOODMAN, L. S. and GILLMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Fourth Edition. 1454, 1970.
- 129.—ITCHELL, J. R.; CAANAVUGH, J. H.; ARIAS, L.; OATES, J. J.: *Clin. Invest.* 49: 1595, 1970.
- 130.—FANN, W. E.; JANOWSKY, D. S.; DAVIES, J. M.; OATES, J. A.: Chlorpromazine reversal of the antihypertensive actions of guanetidine. *Lancet* 2: 436, 1971.
- 131.—SHORE, P. A.; GIACHETTI, A.: Dual actions of guanetidine on amine uptake mechanism in adrenergic neurons. *Biochem. Pharmac.* 15: 899, 1966.
- 132.—BLACK, W. et al: Hypertensive crisis associated with monoaminoxidase inhibitors. *Lancet*. 1: 722, 1964.
- 133.—HORWITZ, D. et al: Monoamine oxidase inhibitore, tyramine, and chese. *J. Amer. eMd. Ass.* 188: 1108, 1964.
- 134.—BERESFORD, D. E.: Tranylcipromine and chese. *Lancet*. 2: 691, 1963.
- 135.—CUTHILL, J. M.; GRIFFITHS, A. B. and POWELL, D.E.B.: Death as sociated with tranycypromine and cheese. *Lancet*. 1: 1076, 1964.
- 136.—O'CONNOR, G. J.: Chese and "Parnate". *Lancet*. 2: 145, 1970.
- 137.—HODGE, J. V.; NYE, E. R. and EMERSON, G. W. onoamineoxidase inhibitore Broad Beans, and hypertension. *Lancet*. 1: 1108, 1964.
- 138.—AERY, A. and DELOOF, W.: Chese reaction during Debrisoquine treatment. *Lancet*. 2: 613, 1970.
- 139.—POTTINGER, W. A.; SOYANGCO, F. G. and OATES, J. A.: The inhibition of monoamine-oxidase in man by furazolidone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9: 442, 1968.
- 140.—MITCHELL, J. R.; ARIAS, L. and OATIS, J. A.: Antagonism of the antihypertensve action of guanetidina sulfate by desypramine hydrochloride. *J. Amer. eMd. Ass.* 202: 973, 1967.
- 141.—ELIS, J.; LAURENCE, D. R.; ATIE, H. and PRICHARD, B.N.C.: Modification by monoamine oxidase inhibitors of the effects of some sympathomimetics on blood pressure. *Brit. Med. J.* 2: 75, 1965.
- 142.—MASÓN, A.: Fatal reaction associated with tranylecypromine and methylamphetamine. *Lancet*. 1: 1073, 1962.

- 143.—DOMINO, E. R.; SULLIVAN, T. S. and LUBY, E. D.: Barbiturate intoxication in a patient treated with a monoamino-oxidase inhibitor. *Amer. J. Psychiat.* 118: 941, 1962.
- 144.—HERTHING, G.; AXELROD, J. and with by L. G.: Effect of drug on the uptake and metabolism of H³ Norepinephrine. *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 134: 146, 1961.
- 145.—MURCHALL, E.: Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen. *Br. J. Pharma. Chemother.* 16: 352, 1961.
- 146.—BLACKWELL, B.: Hipertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet.* 2: 849, 1963.
- 147.—FROLMAN, L. A.: The endocrine function of the pancreas. *A. Rev. Physiol.*, 31: 353, 1969.
- 148.—PENLIGTON, G. N.: Droperidol and monoamine-oxidase Inhibitors. *Brit. Med. J.* 1: 483, 1966.
- 149.—HUNTER, K. R.; BOAKES, A. J.; LAURENCE, D. R. and STERN, G. M.: Monoamine-oxidase inhibitors and L-Dopa. *Brit. eMd. J.* 3: 388, 1970.
- 150.—BRODIE, B. B.: Physicochemical and biochemical aspects of pharmacology. *J. Amer. Med. Ass.* 202: 600, 1967.
- 151.—ELIS, J.; LAURENCE, D. R.; MALTIE, H. and PRICHARD, B.N.C.: Modification by monoamine-oxidase inhibitors of the effect of some sympathomimetics on blood pressure. *Brit. Med. J.* 2: 75, 1967.
- 152.—HORWITZ, D.; GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.: Increased blood pressure responses to dopamine and Norepinephrine produced by monoamine inhibitors in man. *J. Lab. Clin. Med.* 56: 747, 1960.
- 153.—BRACHFELD, J.; WIRTSHIAFTER, A. and WOLFE, S.: Imipramine tranylcypromine incompatibility, near-fatal toxic reaction. *J. Amer. Med. Ass.* 186: 1172, 1963.
- 154.—ROSSUM, J. M. and HURKMANS, J. A.: Reversal of the effect of alfa methyl dopa by monoamine-oxidase inhibitors. *J. Pharm. Mac.* 15: 493, 1963.
- 155.—CLARK, W. C. and J. DEL GIUDICE: Principles of psychopharmacology. First Edition. Page 86, 1970.
- 156.—JAWETZ, E. and GUNISSON, J. B.: Antibiotic synergism and antagonism: An assesment of the problem. *Pharmacol. Rev.* 5: 175, 1953.
- 157.—BADER, M.; BADER, R. P. and FRIEDBERG, C. K.: Cause of failure in treatment of sub-acute bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.* 14S: 1498, 1952.
- 158.—CATIS, J. E.; CHRISTIE, R. V. and GARROD, L. P.: Penicillin resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. *Brit. M. J.* 2: 1160, 1950-
- 160.—HUNTER, T. H.: Speculations on the mechanism of cure of bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.* 144: 524, 1950.

- 161.—JAWATZ, E.; GUNNISON, J. B. and COLEMAN, V. R.: The combined action of penicillin with streptomycin or chloromycetin on enterococci in vitro. *Science* 111: 254, 1950.
- 162.—JAWATZ, E.; GUNNISON, J. B. and SPECK, R. S.: Studies on antibiotic synergism and antagonism. The interference of aureomycin Chloranfenicol, and terramicin with action of streptomycin. *Am. J. Med. Sci.* 222: 404, 1951.
- 163.—CHRISTENSEN, L. K.; HANSEN, J. M. and KRISTENSEN, M.: Sulpha-phenazole induced hypoglycemic attacks in tolbutamide treated diabetics. *Lancet* 2: 1298, 1963.
- 164.—SOELDNER, J. S.; STEINKE: Hipoglicemic in tolbutamide-treated diabetes. *J. Amer. Med. Ass.* 193: 398, 1965.
- 165.—TUCKER, G. and HIRSEH, J.: Sulfonamide-Sulfonyl urea interaction. *N. Engl. J. eMd.* 286: 110, 1,972.
- 166.—DIXON, R. L.; HENDERSON, E. S. and RALL, D. P.: Plasma protein binding of methotrexate and its displacement by various drugs. *Fed. Proc.* 24: 454, 1965.
- 167.—FINDLAY, G. M.: The action of sulphanilamide on the virus of limpho-granuloma venereum. *Brit. J. Expert. Path.* 21: 356, 1940.
- 168.—SELBIE, F. R.; The inhibition of the action of sulphanilamide in mice by p-aminobezoic acid. *Brit. J. Expert. Path.* 21: 90, 1940.
- 169.—HARRIS, J. S. and KOHN H. J.: On the mode of action of the sulfonamides II the specific antagonism between methionine and the sulfonamides in *Escherichia coli*. *J. Pharmacol. & Exptl Ther.* 73: 383, 1941.
- 170.—DRILL, V. A.: *Farmacología Médica*. Primera Edición, página 1429.
- 171.—BUSHBY, S.R.M. and HITCHINGS, G. H.: Trimethoprim a sulphona-mide potentiator. *Br. J. Pharmac, Chemother.* 33: 72, 1968.
- 172.—LATS, et al: Acute Brucellosis treated with Trimethoprim and sulfame-troprim and sulfamethoxazole. *Brit. J.* 3: 256, 1970.
- 173.—FARID, Z. et al: Trimethoprim-Sulfatnethoxazole in enteric fevers. *Brit. M. J.* 3: 323, 1970.
- 174.—FRIED, D. G.: *The year Book of drug therapy*. page 243, 1972.
- 175.—PETIT PIERRE, B. and FABER, J.: Chlorpropamide and Chloram-phenicol. *Lancet*. 1: 143, 1970.
- 176.—HANSTED, P. D.: Chlorpropamide and chloranfenicol. *Lancet* 1: 1173, 1970.
- 177.—JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B.; SPECK, and COLEMAN, V. B.: Studies on antibiotic synergian and antagonism: The interference of chlo-ranphenicol with the action penicillin. *A.M.A. Arch. Intern. Med.* 87: 349, 1951-
- 178.—CHANG, T. W. and WEINSTEIN, L.: Inhibitory effects of other anti-biotics on bacterial morphologic changes induced by penicillin. *Nature* 211: 763, 1966.

- 179.—DENNER BROWN, L. G.; DRUCKER, D. B.: Combination of penicilin and metronidazole. *Lancet* 2: 746, 1969.
- 180.—LEPPER, M. H. and DOWLING, H. F.: Treatment of pneumococcic meningitis with penicillin compared with penicillin plus Aureomycin. *AMA Archs. Int. Med.* 88: 489, 1951.
- 181.—LEPPER, M. H.: Resistance to antibiotic combinations: Laboratory and clinical studies. *Postgrad. Med.* 22: 425, 1957.
- 182.—SCHIMPF, S.; SATTERLEE, W.; YOUNG, V. M. and SERPICK, A.: Therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile cancer patients. *N. Engl. J. Med.* 284: 1061, 1971.
- 183.—NOONE, P.; PATTISON, J. R.: Therapeutic implications of interaction of Gentamicin and Penicillins. *Lancet.* 2: 575, 1971.
- 184.—LEVINSON, M. E. and KAYE, D.: Carbenicilin pus gentamicin. *Lancet.* 2: 45, 1971.
- 185.—WEISTEIN, L.: The use and abuse of antimicrobial agents. *Med. Sci.* 14: 34, 1963.
- 186.—KILLOUGH, J. H.: Combination antibiotic therapy of Brucellosis. *Postgrad. Med.* 22: 527, 1957.
- 187.—COUSINS, M. J. and MAZE, R. I.: Tetracycline methoxyfluranc Anesthesia and Renal Dysfunction. *Lancet.* 1: 751, 1972.
- 188.—KUNIN, C. M. and FINLAND, M.: Clinical Pharmacology of the tetracycline antibiotics. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 2: 51, 1965.
- 189.—MAC GREGOR, PETRIE, J. C. and WOOD, R. A.: Drug interactions. *Brit. M. J.* 1: 389, 1971.
- 190.—FOOTS, J. R.: Drug intercatons Effects of drugs and chemicols on drug metabolism. *Gastroenterolgy.* 46: 486, 1964.
- 191.—BRIAN, C. W.: Drug combinations. *Curr. Med. Res.* 1: 78, 1972.
- 192.—MAC MAHON, F. G.: Drug combinations A. Critique of proposed new federal regulations. *J. Amer. Med. Ass.* 216, 1008.
- 193.—Council on drugs. Fixed-dose combinations of drugs. *J. Amer. Med. Ass.* 213: 1172, 1970.