

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL III

1.3

Interacciones con el sistema enzimático P450

Luis Carlos Fernández Lisón

Ernesto Sánchez Gomez

Josefina Giménez Castellanos

Inmaculada Marín Ariza

Estefanía Gabella Bazarot

Natalia Martín Fernández

Ignacio Ynfante Milá

SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ

HUELVA



SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN.

- 1.1 Interacciones: Concepto y tipos.
- 1.2 Citocromo P-450: Localización, estructura y mecanismo enzimático.
- 1.3 Identificación del citocromo P-450: Nomenclatura.
- 1.4 Principales isoenzimas del citocromo P-450.

2. FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS.

- 2.1. Polimorfismo genético.
- 2.2. Fenómenos de inducción e inhibición enzimática.
 - 2.2.1. Inducción enzimática.
 - 2.2.2. Inhibición enzimática.
- 2.3. Factores fisiopatológicos.
- 2.4. Factores ambientales.

3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

- 3.1. Herramientas para evitar las interacciones entre fármacos
 - 3.1.1. Atención farmacéutica.
 - 3.1.2. Fuentes de información.
 - 3.1.3. Farmacocinética.
 - 3.1.4. Farmacovigilancia.
 - 3.1.5. Farmacogenética y farmacogenómica.

4. Caso clínico.

- 4.1. Discusión.

5. BIBLIOGRAFÍA.



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Interacciones: Concepto y tipos.

En la actualidad, la administración simultánea de dos o más fármacos es una práctica terapéutica común que aumenta la probabilidad de aparición de una interacción.

Cuando los efectos de un fármaco se modifican por la presencia de otro fármaco se produce la interacción que puede ser de dos tipos: farmacodinámica y farmacocinética.

- **Farmacodinámica:**

Tienen lugar en sitios biológicos como, por ejemplo, los receptores y producen cambios en la actividad farmacológica. Pueden ser de 2 tipos: sinérgicas y antagónicas.

- **Farmacocinética:**

Afecta a los diferentes procesos cinéticos de los fármacos, dando lugar a alteraciones de la concentración plasmática de los mismos. Hay diferentes tipos, según se produzcan al nivel de la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Desde el punto de vista clínico las interacciones que afectan al metabolismo son las más importantes.

Los procesos metabólicos que sufren los fármacos se dividen en dos fases:

- **Fase I:**

En la que los fármacos mediante diferentes reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis son transformados en compuestos más polares; aquí es donde interviene el citocromo P- 450 además de otras enzimas.

- **Fase II:**

En la que esos mismos fármacos, ya transformados, se unen a moléculas endógenas para formar productos de conjugación, que

se excretan rápidamente.

El principal responsable del metabolismo (**de fase I**) de fármacos, así como de otras sustancias endógenas y exógenas, es el citocromo P- 450.

1.2 Citocromo P-450: Localización, estructura y mecanismo enzimático.

El término citocromo P-450 engloba a una familia de hemoproteínas, todas ellas monooxigenasas de función mixta que se caracterizan por su versatilidad e inducibilidad por los propios fármacos.

Son enzimas asociadas a membranas, en las cuales un grupo tiol del aminoácido cisteína sirve como quinto ligando al átomo de hierro del grupo hemo y el sexto ligando es una molécula de agua¹. Ese átomo de hierro puede unirse al CO formando un complejo que presenta un pico máximo de absorbancia a 450 nanómetros. Esta propiedad es la que dio origen a la denominación citocromo P-450.

Estructuralmente presentan unas regiones más variables, que son las que constituyen los lugares de anclaje a la membrana o de unión y reconocimiento de sustratos, mientras que la región de la proteína que rodea al grupo hemo (que se corresponde con el centro catalítico del enzima) esta constituida por una combinación de regiones de hélices alfa y láminas beta.^{2,3}

Se localizan prácticamente en todo el organismo aunque se expresan fundamentalmente a nivel hepático y catalizan principalmente reacciones de oxidación (aunque también pueden intervenir en reacciones de reducción, hidratación o hidrólisis) que requieren NADPH y oxígeno molecular.⁴

La reacción de oxidación transcurre de la siguiente forma: el sustrato (fármaco o xenobiótico) reacciona con la forma oxidada del citocromo P-450 (Fe³⁺) para formar un complejo enzima-sustrato; la reductasa acepta un electrón del NADPH que a su vez reduce al complejo oxidado del citocromo P-450-sustrato; el complejo citocromo P-450-sustrato reducido (Fe²⁺) reacciona con el oxígeno molecular y con un segundo electrón del NADPH donado a través de la reductasa para formar oxígeno activado; en las fases finales se libera un átomo de oxígeno en forma de agua, y otro se transfiere al sustrato; una vez liberado el sustrato sometido a oxidación, el enzima oxidado (citocromo P-450) se regenera.⁵

Ejemplo de una reacción de oxidación del citocromo P- 450

1. $NADPH + B + H^+ \xrightarrow{\text{BH}_2} NADP^+$
B = citocromo P-450 oxidado.
2. $BH_2 + O_2 \xrightarrow{\text{AE}} \text{"complejo oxígeno activado"}$
BH₂ = citocromo P-450 reducido.
3. "complejo oxígeno activado" + sustrato $\xrightarrow{\text{AE}}$ sustrato oxidado + B + H₂O
 $NADPH + O_2 + \text{sustrato} + H^+ \xrightarrow{\text{AE}} NADP^+$ + sustrato oxidado + H₂O

La transferencia de electrones que tiene lugar durante la reacción es importante ya que los citocromos P-450 pueden clasificarse en cuatro clases en función de cómo acceden los electrones desde el NADPH hasta el centro catalítico del enzima:⁶

- **Clase I:** Requieren como donadores de electrones tanto la NADPH reductasa como la redoxina hierro-azufre.

- **Clase II:** necesitan únicamente citocromo P-450 reductasa y FAD/FMN para la transferencia de electrones.

- **Clase III:** no precisan de ningún donador de electrones.

- **Clase IV:** reciben los electrones directamente del NADPH.⁷

1.3 Identificación del citocromo P-450: Nomenclatura.

La clasificación habitual del sistema del citocromo P-450 no se basa en estos principios. Todos los citocromos P-450 se nombran siguiendo un criterio común basado en la homología de la secuencia de ADN que los codifica; siguiendo este sistema de nomenclatura, los citocromos P-450, se nombran con la raíz CYP- seguida de un número arábigo que indica la familia, una letra mayúscula que designa la subfamilia y un segundo número arábigo que identifica al enzima individual.

A. Familia: Aquellas proteínas P-450 que presentan 40% o más de identidad de secuencia son incluidas en la misma familia.

B. Subfamilia: Dentro de la misma familia, son incluidas en la misma subfamilia aquellas proteínas P-450 con más de 55% de identidad de secuencia.

C. Enzimas individuales: Aquellas proteínas P-450, de la misma subfamilia, que difieren un 3% en su identidad de secuencia se consideran enzimas

individuales. A estos genes individuales se les asigna un número arbitrario.⁸ Dentro de estos genes individuales pueden existir variantes alélicas en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas, originándose variaciones en la secuencia de aminoácidos. Estas variantes alélicas se nombran con un asterisco (*) seguido de un número, y ambos (* y número), se sitúan detrás del número que identificaba al gen individual. Por ejemplo CYP3A y CYP1B pertenecen a 2 familias distintas, la 1 y la 3. Por otra parte CYP2C9 y CYP2C19 pertenecen a la misma familia (2) y subfamilia (C) y son enzimas diferentes 2C9 y 2C19. CYP2C9*1 sería una variante alélica de CYP2C9.

La presencia de estas variantes alélicas en determinados individuos es responsable,

junto a otros factores, de la variabilidad en la respuesta farmacológica o la diferente susceptibilidad a la acción de tóxicos.

Hasta ahora en el hombre se han identificado 18 familias (**Fig.1**) y 32 subfamilias de las que sólo tres intervienen en la biotransformación de los fármacos, el resto participa en el metabolismo de compuestos endógenos.

Las enzimas P-450 implicadas en el metabolismo de los compuestos endógenos son muy importantes para la supervivencia de los organismos pues se encargan del metabolismo de ácidos grasos, colesterol, prostaglandinas, leucotrienos, etc. Es por ello que alteraciones en estos enzimas pueden conducir a la aparición de enfermedades con distinto nivel de gravedad.

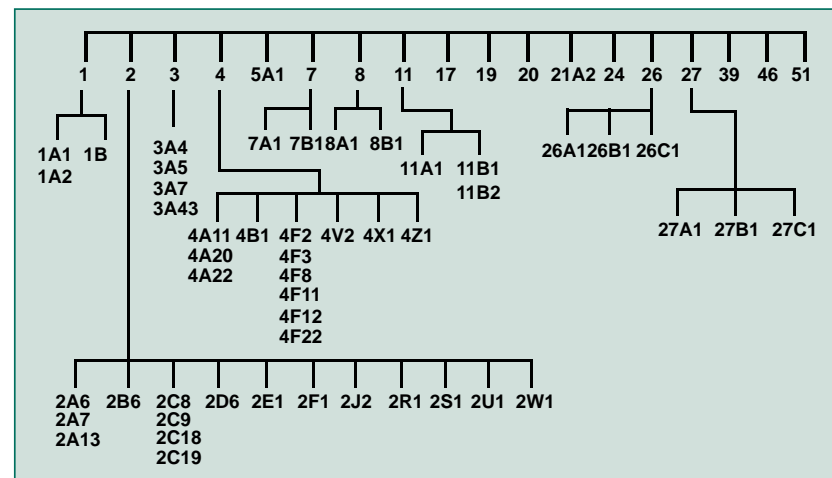


Fig. 1 Los enzimas P-450 identificados en la especie humana. Extraído de: Donato MT. ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona?. Citocromo P-450. Real Academia Nacional de Farmacia (2004):1,40.

1.4 Principales isoenzimas del citocromo P-450.

El citocromo P-450 está compuesto por enzimas ampliamente distribuidas en la naturaleza, cuya función primaria fue el metabolismo de los compuestos endógenos. La evolución a la que se ven sometidas todas las especies fue la responsable de la adaptación del citocromo al metabolismo de substratos externos (fármacos o xenobióticos). Esta evolución nos ha llevado a la situación actual, en la que existen familias de P-450 que siguen catalizando la transformación de moléculas endógenas,

mientras que otras enzimas se han "especializado" en el metabolismo de compuestos exógenos.⁹

Son las familias 1, 2 y 3 las que catalizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de fármacos. Se localizan principalmente a nivel hepático y las principales enzimas del citocromo biotransformadoras son CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, y 3A4.¹⁰⁻¹³ Siendo **CYP2D6** y **CYP3A4** las dos más importantes. En la Tabla 1 se muestran algunos de los fármacos que metabolizan estas enzimas.

		ENZIMA		SUSTRATO
FAM.CYP1				
Subfamilia	1A	1A2		Fenacetina, paracetamol, cafeína, teofilina, olanzapina o propranolol
FAM.CYP2				
Subfamilia	2A	2A6		Halotano, ácido valproico, disulfiram
Subfamilia	2B	2B6		Compuestos tóxicos
Subfamilia	2C	2C8		Cerivastatina, rosiglitazona
		2C9		Antiinflamatorios, warfarina hipoglucemiantes
		2C19		Mefenitoína, warfarina, omeprazol
Subfamilia	2D	2D6		Antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, B-bloqueantes
Subfamilia	2E	2E1		Paracetamol, cloroxazona o anestésicos (halotano, enflurano)
FAM.CYP3				
Subfamilia	3A	3A4		Eritromicina, midazolam, ciclosporina A, lidocaína, nifedipina

Tabla 1. Principales enzimas del citocromo P-450 y algunos fármacos metabolizados por ellas.

CYP1A2: Es especialmente relevante por su papel en el metabolismo de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central (SNC) ya sea porque constituya una de las principales rutas de metabolización de estos fármacos o porque sean inhibidores de la enzima. Por ejemplo la instauración de un tratamiento con tioridazina y con antidepresivos como fluvoxamina (inhibidor del CYP1A2) puede generar la aparición de una interacción con consecuencias clínicas graves.¹⁴

CYP2A6: Su importancia clínica radica en que tiene como sustrato a la nicotina. Se ha sugerido que el polimorfismo de CYP2A6 es un factor determinante en el tabaquismo, incluso se ha propuesto el uso de inhibidores de la enzima para tratar la dependencia del tabaco.¹⁵

CYP2C8: Es el enzima implicado en el metabolismo de cerivastatina.¹⁶ Este fármaco fue retirado del mercado en 2001 tras registrarse varias muertes por rabdomiolisis; muchas de éstas se relacionaron con la administración conjunta de cerivastatina y gemfibrozilo. El mecanismo de esta interacción es probable que se explique por una inhibición por parte del gemfibrozilo del metabolismo de cerivastatina mediado por CYP2C8.¹⁷

CYP2C9: Es una de las isoenzimas implicadas en el metabolismo de la warfarina. Este fármaco se caracteriza por su estrecho margen terapéutico; la administración simultánea de fármacos inhibidores puede derivar en cuadros clínicos graves con abundantes hemorragias.

CYP2C19: Es capaz de metabolizar la talidomida, fármaco que se utiliza actualmente

como agente antineoplásico, produciendo metabolitos hidroxilados responsables de su acción. En ensayos clínicos se ha demostrado que en los portadores del alelo CYP2C19*2 la talidomida no tiene efecto en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.¹⁸

CYP2D6: Su importancia radica en su polimorfismo genético responsable de la variabilidad de respuesta que para un mismo fármaco pueden experimentar individuos distintos. El impacto clínico de estas alteraciones en la actividad del CYP2D6 se hace patente al observar la larga lista de agentes terapéuticos que son sustrato del enzima.^{19,20} Se han establecido 3 fenotipos del enzima que se conocen como metabolizadores lentos (con alelos defectivos), metabolizadores rápidos (forma nativa o variantes alélicas sin consecuencias funcionales) y metabolizadores ultrarrápidos (con múltiples copias del gen)²¹. El polimorfismo genético del CYP2D6 se ha relacionado también con una diferente susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson y al cáncer de hígado o de pulmón.^{22,23}

CYP2E1: Es una enzima clave en las reacciones de toxicidad, ya que esta implicada en la activación de numerosos procarcinógenos y protoxinas y metabolizan además numerosos xenobióticos como etanol, tolueno, nitrosaminas, así como ciertos fármacos como acetamifeno y cloroxazona.²⁴

CYP3A4: Es el P450 más abundante en el hígado humano (constituyen un 30-40% del total) y se expresa también en la mucosa intestinal.²⁵ Teniendo en cuenta este dato no sería extraño pensar que un elevado número de fármacos se metabolicen siguiendo esta ruta; si esos fármacos se administran conjun-

tamente se pueden originar interacciones metabólicas que producirían variaciones farmacocinéticas que provocarían un mayor riesgo de efectos adversos o una disminución de su eficacia terapéutica.

Otra posible causa de interacción metabólica es la coadministración de un fármaco inductor del CYP3A4 y otro metabolizado por el enzima.²⁶ Por ejemplo, el tratamiento con fenitoína reduce considerablemente los niveles plasmáticos y la biodisponibilidad de la ciclosporina y la rifampicina acelera la eliminación del etinilestradiol, quinidina y otros fármacos.^{26,27}

2. FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Para poder saber cómo se comporta un fármaco al nivel de su metabolismo, sería importante el conocimiento de una serie de factores tales como la variabilidad genética, el entorno y fisiología del paciente. Los más destacados son: **el polimorfismo genético** en cuanto a la capacidad de cada individuo a la hora de metabolizar un fármaco, **el empleo simultáneo de otros fármacos** (efectos inductores e inhibidores), **factores fisiopatológicos** y la **exposición a sustancias ambientales**. Parece ser que estos factores son los responsables de una menor eficacia de los tratamientos, mayor duración de efectos farmacológicos o intensificación de la toxicidad de ciertos fármacos.⁷

2.1. Polimorfismo genético

La biotransformación es la etapa más

variable y la que mejor explica las diferencias en los niveles plasmáticos de los fármacos tras administrar la misma dosis en distintos individuos. Parte de esta variabilidad es debida a la existencia de genes polimórficos de la familia del citocromo P450, codificando enzimas con una eficacia metabólica diferente frente a sus sustratos. Estos genes se heredan entre generaciones, presentando una distribución diferente según la raza y subtipos humanos.

El polimorfismo más estudiado es el del CYP2D6, el que divide a la población en metabolizadores rápidos y lentos.

En los **metabolizadores rápidos** existe una sobreexpresión del isoenzima implicado en el metabolismo del fármaco. Esto explica por qué en algunos pacientes no se alcanza niveles plasmáticos deseados o bien en algunas ocasiones se pueda producir efectos tóxicos (hay que tener en cuenta que muchos metabolitos son activos). En los **metabolizadores lentos** existe una disminución de la expresión del isoenzima en cuestión y esto puede dar lugar a efectos tóxicos tras administrar fármacos que sean metabolizados por dicho isoenzima.

Esta variabilidad implica diferencias en la capacidad de biotransformación de los individuos, que puede tener importantes consecuencias terapéuticas cuando el enzima polimórfico afecta a la principal ruta de biotransformación de fármacos.²⁸ El polimorfismo genético tiene importantes implicaciones posoló-

gicas, ya que la dosificación de los fármacos que presentan esta problemática debe de ajustarse dependiendo del tipo de metabolizador.^{29,30} Fármacos como la imipramina, nor-

triptilina, codeína, warfarina, fenitoína o isoniazida, entre otros, presentan polimorfismo genético en su metabolismo, con posibles implicaciones terapéuticas.³¹ (Tabla 2)

Enzima	Frecuencia polimorfismo	Fármaco	Efecto farmacológico
CYP2C9	14-28% (heterocigotos) 0,2-1% (homocigotos)	Fenitoína	Toxicidad
		Glipizida	Hipoglucemia
		Losartán	Hipertensión arterial
		Tolbutamida	Hipoglucemia
Warfarina		Warfarina	Hemorragia
CYP2C19	1-6% (blancos) 8-25% (asiáticos) 4-7% (negros)	Diazepam	Aumento de sedación
		Omeprazol	>eficacia erradicación <i>Helicobacter pylori</i> en combinación con claritromicina
CYP2D6	5-10% (ML) 1-10% (MUR)	Antiarrítmicos	Efectos arritmogénicos
		Antidepresivos	Toxicidad en ML Ineficacia en MUR
		Antipsicóticos	Síndromes extrapiramidales
		β- bloqueantes	Reacciones adversas
		Opioides	Ineficacia analgésica, depresión respiratoria, dependencia
CYP2A6	1-3% (blancos) 15-20% (asiáticos)	Nicotina	Disminuye la dependencia del tabaco (ζ) Protección contra cáncer pulmón (ζ)

ML=metabolizadores lentos, MUR=metabolizadores ultrarrápidos.

Tabla 2. Importancia clínica del polimorfismo genético de isoenzimas del citocromo P450

2.2 Fenómenos de inducción e inhibición enzimática.

Los fármacos rara vez se administran aislados, por lo que es posible que la presencia de un compuesto influya sobre el metabolismo de otro. Compuestos que comparten una misma ruta de biotransformación (por ejemplo son sustratos de un mismo CYP), y lo hacen mayoritariamente a través de una sola ruta, son compuestos claramente candidatos a presentar fenómenos de interacción fármaco-fármaco.³² Estas interacciones pueden ser potencialmente peligrosas cuando se administran fármacos con un **intervalo** terapéutico estrecho o en pacientes con factores predisponentes.

2.2.1 Inducción enzimática

Es el resultado de una mayor síntesis de enzimas del citocromo P450 tras la exposición duradera a un agente inductor, incrementando así la tasa de biotransformación y la disminución de la disponibilidad y actividad del fármaco original, o bien aumentando la toxicidad del fármaco en el caso de que su biotransformación de lugar a metabolitos activos. Como consecuencia puede aumentar o disminuir la toxicidad farmacológica.

Algunos pacientes desarrollan "tolerancia" frente a algunos fármacos que son autoinductores de su metabolismo. Por ejemplo los barbitúricos que cuando se utilizaron como hipnóticos, se observó que era necesario ir aumentando la

dosis con el paso del tiempo para ir alcanzando su efecto hipnótico.³³

Una metabolización más activa no se correlaciona siempre con una disminución de la toxicidad. La inducción puede tener consecuencias negativas al favorecer la aparición de metabolitos tóxicos. Tal es el caso del efecto inductor que causa la ingesta crónica de alcohol en el metabolismo del paracetamol cuyos metabolitos de fase I son los principales causantes de su toxicidad. Por ello, el efecto hepatotóxico del paracetamol es mayor en alcohólicos ya que en ellos tiene lugar una mayor síntesis de un metabolito reactivo, N-acetil-p-benzoquinoneimida, mediado por CYP2E1.

Si un fármaco inductor reduce los efectos de otro fármaco, sería necesario aumentar la dosis de éste último con la finalidad de alcanzar los efectos terapéuticos deseados. No obstante, es importante llevar a cabo una monitorización exhaustiva en el caso de la coadministración de ambos fármacos, ya que conllevaría un cierto riesgo la interrupción del fármaco inductor sin reducir la dosis del otro fármaco, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas y de los efectos adversos de éste último.

2.2.2 Inhibición enzimática

Consiste en una reducción de la actividad de los enzimas microsómicos tras la administración de un agente inhibidor, ya sea un fármaco u otra sustancia. La inhibición de las enzimas de biotransfor-

Sustratos CYP1A2	Inhibidores CYP1A2	Inductores CYP1A2
Clozapina, lidocaína, imipramina R-warfarina, mexiletina, cafeína naproxeno, riluzol, tacrina, teofilina	Cimetidina, eritromicina fluorquinolonas, fluvoxamina, tacrina ticlopidina	Tabaco, fenobarbital omeprazol
Sustratos CYP2B6	Inhibidores CYP2B6	Inductores CYP2B6
bupropión, ciclofosfamida, ifosfamida, efavirenz, metadona	Tiotepa, cloranfenicol	Fenobarbital, rifampicina
Sustratos CYP2C19	Inhibidores CYP2C19	Inductores CYP 2C19
Inhibidores bomba H+: Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol Antiepilépticos: Diazepam, fenitoína, fenobarbital Otros: Amitriptilina, clomipramina, ciclofosfamida, progesterona	Fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, lansoprazol omeprazol, ticlopidina felbamato	No se conocen
Sustratos CYP2C9	Inhibidores CYP2C9	Inductores CYP2C9
AINE: Diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, celecoxib Antidiabéticos orales: tolbutamida, glipizida. Otros: Fluvastatina, naproxeno, fenitoína, sulfametoxazol, tamoxifeno, tolbutamida, torasemida, s-warfarina, irbesartan	Amiodarona, fluconazol isoniazida, ticlopidina lovastatina	Rifampicina fenobarbital
Sustratos CYP2D6	Inhibidores CYP2D6	Inductores CYP2D6
β-bloqueantes: Metoprolol, timolol, propafenona, propranolol Antidepresivos: Amitriptilina, clomipramina desipramina, imipramina, paroxetina, sertralina, venlafaxina Antipsicóticos: Haloperidol, risperidona, Otros: Codeína, dextrometorfano, flecaidina, mexiletina, ondansetron, tamoxifeno, tramadol	Amiodarona, cimetidina, clomipramina, fluoxetina, haloperidol, metadona, paroxetina, quinidina, ranitidina, sertralina, propoxifeno, ritonavir, clorfeniramina	No se conocen
Sustratos CYP2E1	Inhibidores CYP2E1	Inductores CYP2E1
Clorzoxazona, etanol, paracetamol	Disulfiram	Etanol, isoniazida
Sustratos CYP3A4,5,7	Inhibidores CYP3A4,5,7	Inductores CYP3A4,5,7
Antibióticos: Eritromicina, claritromicina, telitromicina, dapsone, rifampicina, clindamicina Antiartríticos: quinidina, amiodarona, digoxina, propafenona Benzodiazepinas: Alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrólimo, rapamicina Inhibidores proteasa: Indinavir, saquinavir, ritonavir Antihistaminicos: Astemizol, loratadina, ebastina, terfenadina, clorfeniramina Calcio antagonistas: Amlodipino, nifedipino, nicardipino, nitrendipino, nisoldipino, felodipino, diltiazem, verapamilo Inhibidores HMGCoA reductasa: Atorvastatina, lovastatina, simvastatina, Otros: Buspirona, haloperidol, metadona, pimizida, quinina, sildenafil.	Amiodarona, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, fluoxetina, metronidazol nafazodona, verapamilo indinavir, neflavinavir, ritonavir, saquinavir	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina

Tabla 3. Inductores e inhibidores del sistema citocromo P-450

mación ocasionan mayores concentraciones plasmáticas de fármaco original, prolongación del efecto y mayor incidencia de toxicidad por una sobredosificación. La inhibición es un proceso más rápido que la inducción, dando lugar a un aumento de las concentraciones de fármaco original en dos o tres días.

La competencia de varios fármacos por la unión al sitio activo del enzima puede disminuir el metabolismo de uno de ellos, en base a las concentraciones de cada sustrato y a la afinidad que presente por el enzima.⁷

Los inhibidores del citocromo P-450 se clasifican según su mecanismo de acción en:

- **Inhibición competitiva:** Algunos fármacos compiten por el sitio activo del enzima pero no son sustratos por sí mismos. Por ejemplo la glibenclamida, potente inhibidor del CYP2C9, inhibe fuertemente el metabolismo de la warfarina y de la fenitoina, ambos catalizados por dicho isoenzima.³⁴

- **Inhibición no competitiva reversible:** En este caso se produce una oxidación del fármaco inhibidor por un enzima P 450. Tal es el caso del ketocozazol que forma un complejo con Fe³⁺ del grupo hemo del CYP3A4, produciendo una inhibición reversible. Esta es una estrategia utilizada en pacientes con trasplante renal a los que se administra tacrólimo. Aprovechando el efecto inhibidor del ketoconazol, es posible disminuir la dosis de tacrólimo administrada y de esta forma se reduciría el coste del

tratamiento.³⁵

- **Inhibición suicida:** Estos forman un enlace covalente con el enzima que posteriormente se destruye⁷. Un ejemplo sería la inhibición del metabolismo del paclitaxel en la coadministración de compuestos fenólicos, aumentando las concentraciones del agente quimioterápico.

La importancia clínica de muchas interacciones por inhibición, dependerá en gran medida del margen terapéutico del fármaco inhibido. Si los niveles alcanzados están dentro del intervalo terapéutico las consecuencias pueden ser ventajosas; si no es así podría dar lugar a efectos tóxicos.

2.3 Factores fisiopatológicos.

EDAD

Pediatría

En el hígado fetal la concentración de enzimas oxidativas es similar a la del hígado de un adulto (en proporción al peso del hígado), no obstante, los recién nacidos presentan dificultad a la hora de metabolizar ciertos fármacos debido a una reducción de la actividad enzimática. Se estima que la capacidad de metabolismo del sistema citocromo P-450, se encuentra entre un 20% y un 70% de los valores de adultos, incrementándose con la edad postnatal.³⁶ Esto se refleja en un tiempo más prolongado para eliminar los fármacos y por lo tanto en un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

Geriatría

Los ancianos tienen disminuida la función hepática debido a una disminución del tamaño del hígado y a una reducción del flujo sanguíneo hepático. La reducción de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone una variabilidad interindividual en el aclaramiento hepático. Aunque se han propuesto algunas fórmulas generales que permiten la corrección posológica dependiendo de la edad del paciente, no existen criterios específicos de dosificación en pacientes geriátricos³⁷. Como consecuencia de todo esto, las interacciones se asocian a síntomas más graves y tienen consecuencias más importantes que en la población joven.³⁷

PATOLOGÍAS CONCOMITANTES

Insuficiencia hepática

Las patologías hepáticas como la cirrosis de origen colestásico o hepatocelular, los niveles de enzimas CYP2E1 Y 1A2 y las de las subfamilias 3A y 2C en el hígado están disminuidas entre 20-80%.

El efecto de las patologías hepáticas sobre las distintas especies del citocromo P-450 dependen de su etiología, por ejemplo, se ha visto que el CYP2E1 Y 2C9 están suprimidos en la cirrosis colestásica, pero no en la cirrosis hepatocelular, mientras que ocurre lo contrario con el CYP3A. Por otra parte, CYP2E1 está aumentando en la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica.³⁸⁻⁴⁰

En los pacientes con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad oral de ciertos fármacos suele estar aumentada debido a una disminución del efecto del primer paso por el déficit de actividad enzimática. Por ello es

importante realizar un ajuste de dosis en estos pacientes. En general resulta difícil llevar a cabo un ajuste de dosis, aunque existen algunas normas de corrección de posología.³¹ En fármacos con una alta extracción hepática hay que reducir la dosis entre el 10 y 50%, dependiendo de la vía de administración, por ejemplo el aclaramiento de teofilina se reduce un 50% en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que habrá que reducir la dosis iniciales a la mitad.

Diabetes mellitus

La regulación de la expresión hepática del CYP2E1 y 4A1 ha sido muy estudiada. Una serie de evidencias sugieren que en los roedores, la inducción del CYP2E1 y los enzimas de la subfamilia 4A es causada por factores como el ayuno, diabetes, y la ingesta de dietas ricas en grasa o en triacilglicerol.^{41,42}

En el caso del CYP2E1, se postula que la hipercetonemia sería el factor que induciría más a este enzima en el hígado, y por otra parte el aumento de niveles plasmáticos de ácidos grasos generados en la diabetes, serían los responsables de la inducción de los enzimas CYP4A.⁴³

No hay mayores estudios sobre los efectos de la diabetes sobre los enzimas del citocromo P-450 que tienen importancia clínica, como son los CYP3A4, 2C Y 2D6. Esto lo puede explicar la gran variabilidad en el control de la enfermedad por parte de estos pacientes. El tipo de tratamiento farmacológico y la dieta son factores que ayudan a aumentar o disminuir su gravedad. Esto puede afectar de manera importante a la actividad de citocromo P-450 en pacientes con mal control metabólico.⁴¹

Obesidad

En ausencia de diabetes, se ha encontrado un aumento de actividad CYP2E1 en el hígado de pacientes obesos. Esto se evidenció por el aumento del aclaramiento de clorzoxazona. Sin embargo, la actividad del enzima CYP3A4 estaba reducida entre un 10-35%.⁴⁴ Ciertos fármacos tales como el ibuprofeno o la prednisolona, que experimentan reacciones de fase I, presentan un aumento en el aclaramiento metabólico. A esto se le añade el aumento del volumen de distribución y periodos de eliminación de ciertos fármacos en estos pacientes, por lo que será un factor agravante desde el punto de vista de las interacciones.

2.4 Factores ambientales

Tabaco

El humo del tabaco contiene hidrocarburos policíclicos que actúan como inductores de los enzimas del metabolismo hepático. En determinadas ocasiones es necesario un aumento de la dosis habitual del fármaco en cuestión, tal es el caso de la teofilina. Los fumadores de cantidades de tabaco elevadas y los no fumadores expuestos a su humo, requerirán hasta el doble de la dosis de dicho fármaco para alcanzar el mismo beneficio terapéutico.

Alcohol

El alcohol es un factor importante a la hora de metabolizar ciertos fármacos, ya que dependiendo de la ingesta de alco-

hol y de la frecuencia con la que se consume va a comportarse como inductor o inhibidor de los enzimas del CYP 450.

En pacientes que consumen alcohol de manera crónica se produce una inducción de las enzimas hepáticas que da lugar a un aumento de la tasa de biotransformación y una disminución de la actividad de algunos fármacos como, warfarina, antidiabéticos orales y rifampicina. Por este motivo, los alcohólicos presentan tolerancia a estos medicamentos y necesitan dosis más altas de estos fármacos para conseguir el efecto terapéutico deseado, excepto si llegan a una situación de cirrosis hepática en la que está disminuida la función hepática y por lo tanto el metabolismo de fármacos. Por el contrario, el consumo agudo de alcohol, produce la inhibición de las enzimas hepáticas involucradas en la biotransformación, observándose un aumento de las concentraciones de algunos fármacos como benzodiazepinas, fenobarbital, fenitoina, clorpromazina, clometiazol y ciclosporina, pudiendo prologarse su actividad farmacológica así como una mayor incidencia de efectos adversos.

3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones fármaco-fármaco pueden ir desde las que no tienen importancia clínica alguna o ausencia de repercusión sobre la terapéutica, hasta aquellas interacciones que representan riesgo de reacción adversa seve-

ra para el paciente. La clasificación clínica de las interacciones medicamentosas más completa y práctica es la presentada por el Departamento de Farmacología del Hospital Huddinge de Estocolmo, Suecia (**Tabla 4**). Esta clasificación permite identificar y seleccionar aquellas interacciones medicamentosas según su implicación clínica y terapéutica.

Las interacciones medicamentosas deben ser prevenidas, especialmente las que representan serios riesgos para el paciente, es decir, las del tipo D.

Los factores que intervienen para que una interacción entre fármacos sea clínicamente relevante son los siguientes:

- 1) Índice o margen terapéutico del fármaco: un amplio margen terapéutico permite grandes variaciones plasmáticas sin producción de reacciones adversas medica-

mentos (RAM). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico (relación de toxicidad y concentración mínima efectiva menor o igual de 2) son más susceptibles de producir RAM originados por una interacción fármaco-fármaco.

- 2) Afinidad de la enzima al fármaco: una alta afinidad previene del desplazamiento por otro fármaco.
- 3) Dosis utilizada: altas dosis de uno de los fármacos requieren dosis aún mayores del otro medicamento interactuante, para producir un efecto de desplazamiento.
- 4) Factores relacionados al paciente: edad, sexo, enfermedad, polimedicados, etc.

En el análisis matemático, si un paciente está tomando cinco medicamentos, existe la probabilidad del 50% de una interacción

Categoría de interacción medicamentosa (DDIs: drug-drug interactions)	Importancia clínica	Ejemplo
Interacción medicamentosa de tipo A(A-DDIs: A-drug drug interactions)	Sin importancia clínica	
Interacción medicamentosa de tipo B (B-DDIs: B-drug drug interactions)	Efecto clínico de interacción no ha sido establecido	
Interacción medicamentosa de tipo C (C-DDIs: C-drug drug interactions)	Posibles cambios en el efecto terapéutico o con efectos adversos, pero que puede evitarse con ajuste de dosis de forma individual	Digitálicos/ verapamilo
Interacción medicamentosa de tipo D (D-DDIs: D-drug drug interactions)	Efectos adversos graves, ausencia de efectos terapéuticos o ajuste de dosis individuales son difíciles. Se recomienda evitar la asociación de dichos fármacos	Warfarina/AINE

* FASS (Pharmaceutical Specialities in Sweden). Stockholm: INFO Lakemedelsinformation AB (Drug information), 1997. URL: <http://www.fass.se> (Swedish).

Tabla 4. Comparación clínica de las interacciones medicamentosas.

clínicamente importante. Y, cuando son siete los fármacos por paciente, la posibilidad se incrementa al 100%; 20% podrían ser con manifestaciones de reacciones adversas graves.

En el mundo real, las interacciones medicamentosas son causantes del 4,4% de todas las hospitalizaciones atribuidas a fármacos y representan 4,6% de todas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes hospitalizados. Entre las interacciones más frecuentes en adultos mayores destacan las de la **Tabla 5**.

Los fármacos en los cuales se han reportado graves RAM por interacciones medicamentosas se recogen en la **Tabla 6**.

Las estrategias de prevención de reacciones adversas causadas por interacciones medicamentosas, incluyen la identificación de pacientes con riesgo (pacientes adultos mayores usuarios de

Fármacos	Frecuencia (%) (n=1601)
Digoxina / Diuréticos	13,6
Diuréticos / AINE	9,6
Furosemida / Inhibidores ECA	9,4
Inhibidores ECA / Dosis bajas de ASA	7,0
Inhibidores ECA / AINE o dosis altas de ASA	5,0
Betabloqueadores / AINE	4,3
Digitálicos / Verapamilo	3,1
Diuréticos / Sotalol	1,7
Codeína combinaciones / antidepresivos	1,6

Tabla 5. Diez interacciones medicamentosas más frecuentes en pacientes de edad avanzada que requirieron necesariamente ajuste de dosis (interacción medicamentosa de tipo C)⁴⁵

warfarina, digoxina, teofilina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y, sobre todo, pacientes de edad avanzada y polimedicados. Categorizar y reconocer el tipo de interacción medicamentosa, teniendo muy en cuenta los de tipo C y D. Cuando se va agregar algún fármaco, hacerlo en lo posible a dosis graduales; y cuando se trate de fármacos nuevos en el mercado farmacéutico, debe prestarse especial atención a las actualizaciones en la web MedWatch que alerten interacciones desconocidas hasta ese momento.

En la **Tabla 7** se resumen las medidas de prevención para evitar que las interacciones entre fármacos puedan ocasionar problemas en pacientes de edad avanzada.

Se debe valorar la posibilidad de no asociar ciertos fármacos para evitar su interacción. Algunas asociaciones están contraindicadas, por ejemplo zidovudina y estavudina, en este caso la decisión está clara, no se debe de utilizar esta combinación.⁴⁸

Cuando es inevitable la combinación de medicamentos con posibilidades de interacción se debe reducir la dosis de cualquiera que pueda tener mayores efectos como resultado de la interacción y vigilar los efectos tóxicos para el paciente con variables clínicas o concentraciones plasmáticas del medicamento por lo menos durante dos semanas o hasta que se establezcan. En el caso de medicamentos que pueden tener un efecto reducido como resultado

Clase	Fármacos
Antiarrítmicos	Amiodarona, disopiramida, flecainida, mexiletina, propafenona, quinidina
Anticoagulantes	Warfarina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, etosuximida, fenitoina, fenobarbital, ácido valproico
Antidepresivos	Amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, fluxovamina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, paroxetina, protriptilina, sertralina, trimipramina
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol
Antipsicóticos	Clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina
Broncodilatadores	Teofilina
Hipoglucemiantes	Clorpropamida, gliclazida, glibenclámda, tolbutamida
Benzodiazepinas	Diazepam, midazolam, triazolam
Quimioterápicos	Azatioprina, busulfan, doxorubicina, etoposido, ifosfamida, mercaptopurina
Hipolipemiantes	Fibratos, estatinas
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrólimo
Inhibidores de la proteasa	Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Efavirenz
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos	Didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina
Calcio antagonistas	Diltiazem, verapamilo
Miscelánea	Cisaprida, digoxina

Tabla 6. Fármacos metabolizados por el citocromo P450 con estrecho margen terapéutico e implicadas frecuentemente en reacciones adversas medicamentosas (RAM) graves⁴⁶

de la interacción, es preciso vigilar al paciente de la misma manera que cuando hay fracaso terapéutico, al menos por dos semanas o hasta que se estabilice, y aumentar la dosis si es necesario. De lo contrario, tal vez venga a cambiar uno de los tratamientos a otro que no produzca interacción. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con medicamentos por un tiempo prolongado que eviten

el consumo de alcohol y que consuman una alimentación equilibrada. También se les debe aconsejar que pidan consejo sobre el medicamento que toman si planean dejar de fumar o comenzar a tomar alguna planta medicinal. El uso no declarado de un producto medicamentoso de venta libre o de una planta medicinal debe considerarse como causa probable de efectos tóxicos o de fracaso

1	Identificar paciente con riesgo: En pacientes adultos mayores con medicación habitual de warfarina, inhibidores ECA, digoxina o teofilina, antes de agregar algún fármaco tener en cuenta la posibilidad de interacción fármaco-fármaco.
2	Identificar tipo de interacción fármaco-fármaco: En el caso de encontrar una interacción tipo C o tipo D, regular la dosis o cambiar uno de los fármacos respectivamente, para evitar reacciones adversas.
3	Dosis graduales: Iniciar en forma gradual fármacos que potencialmente pudieran causar una interacción fármaco-fármaco.
4	Precaución con fármacos nuevos en pacientes de edad avanzada: Al prescribir un fármaco de reciente aparición en el mercado (menos de 7 años) siempre considerar la posibilidad de interacción fármaco-fármaco no registrados pero potencialmente graves. Los diseños de los estudios premarketing y la escasez de estudios postmarketing hacen difícil su detección en pacientes de edad avanzada. La experiencia señala que la exposición a gran número de pacientes revelará las interacciones fármaco-fármaco que muchas veces son graves y que finalmente hará que se retire el medicamento del mercado. Consultar frecuentemente los informes en el sitio de <i>MedWatch</i> y FDA (http://www.fda.gov).
5	Recordar que si una interacción fármaco-fármaco no ha sido registrada no quiere decir que no exista. La grave interacción digoxina y quinidina fue descubierta en 1978, a pesar de haberse estado utilizando dichos fármacos durante 30 años.

Tabla 7. Medidas de prevención de problemas relacionados con medicamentos causados por interacciones fármaco-fármaco en pacientes de edad avanzada.⁴⁷

so del tratamiento con el producto recetado para los que no hay ninguna otra explicación.

Las interacciones entre antiepilépticos y quimioterápicos son frecuentes ya que en muchos casos es necesaria la administración conjunta de ambos. Así, los antiepilépticos inductores del citocromo P-450 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) reducen los efectos de los taxanos, alcaloides de la vinca, metotrexato, tenipósido y análogos de camptotecina. La inhibición del metabolismo de las nitrosoureas o del etopósido por el ácido valproico puede conducir a la toxicidad de aquellos quimioterápicos. Algunos de los nuevos antiepilépticos (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, vigabatrina

y zonisamida) no se metabolizan por el sistema citocromo P-450 y pueden constituir una buena alternativa.⁴⁹

La interacción de los medicamentos con el sistema citocromo P450 se emplea a veces con fines terapéuticos. Un ejemplo de ello es el efecto del ritonavir, que inhibe el metabolismo de otros inhibidores de la proteasa mediado por el citocromo P450. Por lo común, se recetan combinaciones de dos inhibidores de la proteasa para que el paciente pueda tomar una menor dosis de cada uno.⁵⁰

Sería interesante establecer estrategias de actuación tanto a nivel hospitalario como a nivel de las Áreas Básicas de Salud (mediante consejos al paciente sobre el uso de la medicación, boleti-

nes informativos, elaboración de protocolos, etc.) que permitan la prevención o detección precoz, de las interacciones entre fármacos, como por ejemplo proporcionar información activa a los facultativos de las más frecuentes o las de mayor relevancia clínica, así como de las precauciones que se deben tomar en caso de ser necesaria la administración conjunta de fármacos potencialmente interaccionantes; comunicar a los prescriptores su posible importancia clínica, especialmente en aquellas que pueden provocar una disminución en la respuesta o un aumento de la toxicidad; colaborar con ellos a fin de evitar efectos indeseables; mediante la monitorización de niveles plasmáticos, parámetros analíticos que pudieran modificarse, observación de cierta sintomatología; y realizar el seguimiento de los pacientes, recogiendo datos y elaborando hojas de registro farmacológico con tratamientos, analíticas, etc.

3.1 Herramientas para evitar la interacción entre fármacos

3.1.1 Atención farmacéutica

La atención farmacéutica es una herramienta importante para evitar las interacciones medicamentosas. Es necesario mejorar el conocimiento de los pacientes acerca de su enfermedad y tratamiento, especialmente en el caso de los pacientes que están tomando mucha medicación, para así poder evitar la interacción entre los fármacos que toma.

Los pacientes de edad avanzada tienen tres características principales que los diferencian de otros grupos de la población: polipatología, polifarmacación y cambios fisi-

lógicos relacionados con el envejecimiento que alteran la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos. Estos tres factores contribuyen a que la interacción medicamentosa que puede pasar desapercibida en un paciente joven, en el paciente de edad avanzada se manifiesta como una reacción adversa grave, que en el mejor de los casos, si es detectada como tal podrá corregirse, pero la mayor parte de veces es interpretada erróneamente como empeoramiento de la enfermedad, pobre adherencia al tratamiento o inefectividad de alguno de los fármacos interactuantes.⁴⁷

3.1.2 Fuentes de Información

Es fundamental utilizar fuentes bibliográficas actualizadas, fiables y accesibles, para poder resolver las interacciones que se produzcan en la práctica clínica.

La relación entre los medicamentos y el sistema citocromo P450 se ensaya desde el comienzo de la preparación de esos productos con valoraciones *in vitro*. La información obtenida sobre la posible interacción de los medicamentos suele citarse textualmente en el prospecto de los medicamentos de venta autorizada, con referencia ocasional a isoenzimas del citocromo P-450 específicas. Sin embargo, a menudo se desconoce la importancia clínica de esa interacción.

Las fuentes de información, como la sección de interacción de los medicamentos del British National Formulary, junto con los prospectos de esos productos, deben emplearse para ayudar a prever y abordar cualquier interacción.

El tema de las interacciones medicamento-

sas es un tópico tan amplio, que incluso existen programas informáticos exclusivamente diseñados para indagar una posible interacción entre los medicamentos prescritos. De todas formas, es un tema no muy utilizado habitualmente en la práctica clínica diaria, debido a su complejidad y a la escasa implantación de los citados programas.⁴⁷

3.1.3 Farmacocinética

La farmacocinética es una herramienta que nos ayuda a evitar, corregir o controlar la interacción entre fármacos.

El uso adecuado de los fármacos y la monitorización estrecha de éstos son esenciales en la prevención de las reacciones adversas medicamentosas producidas por las interacciones farmacológicas.⁴⁷

Los fármacos que con más frecuencia sufren interacciones son aquellos con estrecho margen terapéutico. Muchas interacciones son dosis-dependientes y ajustando las dosis podemos controlar los efectos adversos.⁵¹

El metabolismo es el factor que más influye en la farmacocinética de los fármacos, y el poder anticiparlo es esencial para el desarrollo de medicamentos más eficaces y seguros.³²

Si un medicamento es oxidado principalmente por un solo isoenzima del citocromo P-450, la inhibición o inducción de ese enzima tendría un gran efecto en la concentración plasmática del medicamento. Además, es más probable que haya una interacción clínicamente significativa con un medicamento cuyo efec-

to terapéutico ocurre dentro de una limitada escala de concentraciones plasmáticas. El resultado de una interacción depende de que el segundo medicamento tomado sea un inhibidor o un inductor. Por ejemplo, si un paciente tratado con ciclosporina (que se metaboliza extensamente por CYP3A4) toma eritromicina (inhibidora de CYP3A4), ese tratamiento puede elevar la concentración plasmática y la toxicidad de la ciclosporina (por ejemplo, lesión renal). En cambio, si el paciente toma rifampicina (inductora de CYP3A4), ese tratamiento puede reducir la concentración plasmática de ciclosporina y conducir al fracaso terapéutico.

No es fácil prever la interacción de un medicamento con otro porque cada uno de la misma clase puede tener efectos diferentes de un isoenzima. Por ejemplo, el ciprofloxacino y el norfloxacino, antibióticos del grupo de las quinolonas, inhiben la producción de CYP1A2 (principal isoenzima responsable del metabolismo de la teofilina) y se ha informado que aumenta la concentración sérica de teofilina, en tanto que el lomefloxacino es un inhibidor mucho más débil y parece no reducir el metabolismo de la teofilina.^{52,53}

3.1.4 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia constituye una herramienta útil en la prevención y detección de las interacciones entre fármacos. Nos permite por un lado prevenir la aparición de interacciones, gra-

cias a la base de datos creada a partir de la notificaciones voluntarias mediante el sistema de tarjeta amarilla, y de otro lado permite detectar las posibles interacciones estableciendo el nivel de causalidad entre fármaco e interacción.

Para aumentar la calidad de esta herramienta de trabajo, es necesario colaborar con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, notificando las interacciones adversas especialmente aquellas que:

- Sean graves o irreversibles, aunque ya sean conocidas.
- Sospechas de interacciones que provoquen ingreso hospitalario, prolongación de la estancia hospitalaria, baja laboral, etc.
- Sospechas de interacciones debidas a situaciones fisiológicas peculiares.

3.1.5 Farmacogenética y Farmacogenómica

Sus objetivos son identificar los determinantes genéticos de la respuesta a los medicamentos a nivel de un gen y del genoma completo, respectivamente. Estas técnicas son hoy en día, y sobre todo serán en un futuro inmediato, una parte integral del proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, así como de su uso en clínica. Así, al menos con respecto a los genes que codifican algunos enzimas implicados en el metabolismo de los fármacos, es factible la determinación del genotipo o fenotipo individual. Los fármacos para los que este tipo de información ya se está usando en clínica son azatioprina, mercaptopurina, tacrina y trazustu-

mab, pero existen otros posibles candidatos, entre los que se encuentran la mayoría de los fármacos habitualmente monitorizados.

La aplicación fundamental de la farmacogenética en la clínica es la de permitir identificar y definir poblaciones específicas de pacientes en los que el beneficio terapéutico puede ser máximo, lo que, inicialmente, supone una terapia más efectiva e individualizada. Los métodos farmacogenéticos aportan sobre todo información mecanicista acerca de por qué un paciente concreto puede requerir una dosis mayor o inferior a la habitual, o incluso un fármaco diferente.³⁶

Los enzimas del citocromo P-450 presentan una gran variedad de localizaciones, sustratos, inhibidores, inductores, variantes alélicas funcionales, afuncionales, o hiperfuncionales, etc.

El conocimiento previo del genotipo de un gen en particular, en el caso de aquellos funcionalmente polimórficos, está siendo cada vez más útil en la instauración de terapias que incluyan fármacos de alta toxicidad con un estrecho margen terapéutico.

De todas maneras, los casos en los que el conocimiento del estatus de uno o varios genes predice en su totalidad la respuesta farmacológica son todavía pocos. Sin embargo, los avances en genética molecular, como las placas de microarray que permiten la caracterización de cientos de genes implicados en un mismo proceso, apuntan hacia un futuro a medio plazo en el que se pueda tener una visión más completa del cuadro.

La importancia clínica de estos enzimas es realmente relevante en ciertos casos, recordar por ejemplo la repercusión mediática, la

alarma social creada tras las muertes asociadas a la cerivastatina y el gemfibrozilo (interacción probablemente mediada por CYP2C8), o la multitud de interacciones con resultados desde leves a mortales asociadas a enzimas con un amplio espectro de sustratos como CYP3A o CYP2D6 o, en un sentido positivo, los apuntes hacia una posible modulación de CYP2A6 como terapia contra el tabaquismo, o por ejemplo la posibilidad de anticipar la respuesta farmacológica a fármacos problemáticos como la olanzapina caracterizando previamente la actividad de CYP1A2.

En resumen, en un futuro no lejano, una evaluación exhaustiva no sólo de los enzimas del citocromo P-450 que van a estar implicadas en una terapia farmacológica, sino también de los mecanismos reguladores de éstas (resaltar por ejemplo la más que posible relevancia del regulador transcripcional PXR en la alta variabilidad interindividual presentada por el CYP3A) y de factores ambientales, dietéticos y demás que rodeen al paciente podría permitir, además de prever efectos farmacológicos indeseables, un aumento de la eficacia terapéutica al diseñar tratamientos prácticamente personalizados, evitando los fármacos que pudieran causar problemas y ajustando la dosis de aquellos que fueran útiles.⁵⁴

4. CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años, con antecedentes

de artrosis cervical, exfumadora de 20 cigarrillos al día desde hace 15 años, no alergias medicamentosas conocidas, hipertensión arterial (HTA) en tratamiento domiciliario con verapamilo 120 miligramos cada 12 horas, ácido acetil salicílico 100 miligramos cada 24 horas y omeprazol 20 miligramos cada 24 horas. La paciente ingresó en UCI durante un periodo de 12 días por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda grave y fiebre de 38°C precedidos de malestar general, cefalea, mialgias y deposiciones diarreicas en los días previos. Presentaba leucocitosis con desviación izquierda (15.700 leucocitos con 85% de segmentados y 3% de cayados) e hiponatremia moderada (125-115 miliequivalentes/litro). La radiografía de tórax mostraba un infiltrado alveolo-intersticial en ambos hemitórax. Los hemocultivos y cultivos de esputo fueron negativos. La inmunofluorescencia directa de esputo fue positiva para *Legionella spp* y la serología mostró seroconversión a *L. pneumophila* a las 4 semanas. El paciente fue tratado con 4 gramos de eritromicina al día con notable mejoría clínica y radiológica a los pocos días. A las dos semanas se le dio de alta a la planta de medicina interna donde se le instauró el tratamiento domiciliario con verapamilo, ácido acetil salicílico y omeprazol a las mismas dosis que su tratamiento domiciliario habitual.

A las 48 horas de instaurar tratamiento con verapamilo debuta un cuadro compatible con taquicardia ventricular tipo

torsades de pointes (TdP). Se le administra 3 gramos intravenosos de sulfato de magnesio y la paciente se revierte a la UCI.

Durante su estancia (6 días) en la UCI, la paciente fue tratada con un marcapasos provisional, estimulado a una frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto (lpm) y manteniéndose la sobreestimulación durante unas 22 horas, sulfato de magnesio: 6 gramos cada 24 horas durante 4 días, insulina, heparina de bajo peso molecular y se le sustituye la eritromicina por amoxicilina clavulánico 1gramo intravenoso cada 8horas, presentando buena evolución de su estado clínico. El electrocardiograma del primer día en la UCI mostraba una frecuencia cardíaca de 53 lpm, correspondiéndole un QT corregido (QTc) de 0,41 segundos, siendo su QT real de 0,64 segundos, bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de Hiss (BIRDHH), hemibloqueo anterosuperior de la rama izquierda del haz de Hiss (HASRIHH) y signos de sobrecarga del ventrículo derecho. Al alta de la UCI, el electrocardiograma tenía una frecuencia de 76 lpm que le corresponde un QTc de 0,36 segundos y con un QT real de 0,40 segundos.

Tras ser trasladada a la planta de cardiología la paciente evoluciona favorablemente. El electrocardiograma al alta del servicio de cardiología (20 días desde el ingreso) presentaba un ritmo sinusal a 100 lpm, QTc de 0,32 segundos y un QT real de 0,38 segundos, BIRDHH y un HASRIHH. La paciente fue dada de alta definitivamente 31 días después del ingreso con remisión total de la patología pulmonar infecciosa y cardíaca para realizar seguimiento en consulta externa de cardiología.

Se descartó que la arritmia (taquicardia

ventricular tipo torsade de pointes) fuese provocada por patología orgánica, y se llegó al diagnóstico de arritmia secundaria inducida por la toma de verapamilo con eritromicina.

4.1 Discusión

La eritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos, exento de efectos adversos importantes. Sin embargo produce bloqueo de los canales de potasio, prolongando el intervalo Q-T, lo cual puede conducir a la aparición de torsades de pointes. Este antibiótico es metabolizado a través del CYP3A. La administración concomitante de medicamentos que inhiben o bloquean el CYP3A, producen aumento de los niveles sanguíneos de eritromicina, lo que eleva el riesgo de aparición de arritmias y muerte súbita. Entre los fármacos que inhiben el CYP3A se encuentran los antifúngicos de la familia de los nitroimidazoles, algunos antagonistas de los canales del calcio (diltiazem y verapamilo) y antidepresivos (nefazodona).

La interacción entre la eritromicina y el verapamilo ha sido documentada en diversos estudios. Como muestra recientemente el estudio de Wayne y cols.⁵⁵, el uso simultáneo de eritromicina, con otros medicamentos inhibidores CYP3A, principalmente los antagonistas del calcio tipo diltiazem y verapamilo, aumentan cinco veces el riesgo de torsades de pointes y muerte súbita, por lo cual debe evitarse su uso concomitante. En el estudio se describe que la tasa de muerte súbita de origen cardíaco es cinco veces mayor en aquellos pacientes que usaban ambos fármacos respecto a los que no tenían ningún inhibidor del citocromo P450.

La torsade de pointes es una taquiarritmia ventricular potencialmente amenazante que aparece típicamente en presencia de un intervalo QT prolongado. El mecanismo más común es el bloqueo del componente rápido de la corriente rectificadora de K^+ (IKr), lo cual prolonga la duración del potencial de acción y ocasiona TdP. Puede presentarse, entre otras, en las siguientes situaciones: alteración electrolítica, hipomagnesemia, hiperpotasemia, efectos secundarios de antiarrítmicos IA y III, intoxicación por antidepresivos tricíclicos y fenotiacidas, dietas líquidas ricas en proteínas, hemorragias cerebrales y síndrome QT largo.

También se ha comprobado que diversos agentes antimicrobianos (eritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol) pueden inducir TdP. La eritromicina causa un bloqueo de la IKr, por lo cual, el riesgo es mayor cuando se asocia con otros fármacos que bloquean los canales de K^+ .⁵⁶⁻⁵⁸

El tratamiento de TdP incluye la eliminación del agente torsadogénico y la supresión de las postdespolarizaciones precoces (PDPs), en esta línea el magnesio suprime las TdP mediante un efecto estabilizante de la membrana celular, y por la disminución de la amplitud de las PDPs a un valor subumbral, bloqueando el ingreso de calcio.^{59,60} Deben administrarse suplementos de K^+ , lo cual incrementa la salida de K^+ de las células miocárdicas, acortando la repolarización.^{61,62} La lidocaína también puede suprimir las PDPs por bloqueo

del ingreso de sodio, pero sólo responde a la mitad de los pacientes.

También se debe realizar una aceleración de la frecuencia cardíaca basal: para la prevención de las TdP puede ser inicialmente necesaria una frecuencia de estimulación elevada (100-140 lat/min), con una posterior reducción de la misma, hasta alcanzar la menor frecuencia que prevenga la aparición de extrasístoles ventriculares.

El caso clínico descrito cumple muchas de las características observadas en la mayoría de los estudios descritos de esta interacción farmacológica: Sexo femenino, raza blanca, edad superior a 45 años, 2 o más visitas a su médico en el último año, así como factores de riesgo cardiovascular.^{55,63}

No obstante, el riesgo de interacción es mínimo en ausencia de los siguientes factores de riesgo: hipocalcemia, hipomagnesemia, isquemia, prolongación QT congénita, sexo femenino, edad avanzada, alteración cardíaca o fallo cardíaco.⁶⁴

La interacción es potencialmente posible con todos los antibióticos de la familia de los macrólidos, aunque dentro de estos, es más común con la eritromicina. En el estudio de Shaffer D y cols.⁶⁵, la mitad de los casos de TdP fueron debidos al uso de esta familia de antibióticos, sin ningún fármaco concomitante asociado, de ellos el 49% fueron debidos a eritromicina (la mitad por vía intravenosa) y el 36% claritromicina, mientras que azitromicina fue encontrada en menos del 15%. El nivel de mor-

talidad fue del 12% en el grupo que usaron el macrólido solo.

La eritromicina se administró a la paciente por vía oral, que suele ser la principal vía de administración para este fármaco, y para la cual no existen evidencias bibliográficas que certifiquen la ausencia de riesgo de arritmias cuyo origen sea la interacción farmacológica, no obstante en la mayoría de las comunicaciones es utilizada la vía intravenosa.⁶⁵

El caso presentado pone de manifiesto lo peligroso que puede resultar la interacción de diferentes fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450. Se debe tener en cuenta también que la expresión y actividad del citocromo P-450 son moduladas por la especie, dieta, edad, estado hormonal, a parte del tratamiento con diferentes fármacos, factores que dificultarían su monitorización. También se asocian cambios en el citocromo P-450 en virtud de determinadas patologías como HTA, procesos infecciosos o diabetes mellitus.⁶⁶⁻⁶⁸

En concreto la actividad de la subfamilia CYP3A, protagonista del caso, presenta una

alta variabilidad interindividual entre la población, dicha variabilidad pudiera tener una base genética. Esta subfamilia comprende el grupo de enzimas más importante metabolizadoras de fármacos que existe. Descubrir las bases de la gran variabilidad interindividual observada, ya sea por causas genéticas, ambientales o causada por xenobióticos, puede ayudar a evitar numerosas interacciones que ocasionan efectos adversos o fallos terapéuticos clínicamente importantes.

En resumen, una evaluación exhaustiva no sólo de las enzimas del citocromo P-450 que van a estar implicadas en una terapia farmacológica, sino también de los mecanismos reguladores de éstas y de factores ambientales, dietéticos y demás que rodeen al paciente podría permitir, además de prever efectos farmacológicos indeseables, un aumento de la eficacia terapéutica al diseñar tratamientos prácticamente personalizados, evitando los fármacos que pudieran causar problemas y ajustando la dosis de aquellos que fueran útiles.

1. Ortiz de Montellano PR, De Voss JJ. **Oxidizing species in the mechanism of cytochrome P-450.** *Nat Prod Rep* 2002;19: 477-93.
2. Gotoh O. **Substrate recognition sites in cytochrome P-450 family 2 (CYP2) protein from comparative analysis of amino acid and coding nucleotide sequences.** *J Biol Chem* 1992; 267: 83-90.
3. Williams PA, Cosme J, Sridhar Y, Johnson EF, McRee DE. **Mammalian microsomal cytochrome P-450 monooxygenase: structural adaptations for membrane binding and functional diversity.** *Mol Cell* 2000; 5: 121-31.
4. Ding X, Kaminsky LS. **Human extrahepatic cytochromes P-450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 149-73.
5. Alvares AP, Prat WB. **Principles of Drug Action.** 3^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1990.
6. Werck-Reichhart D, Feyereisen R. **Cytochromes P-450: a success story.** *Gen Biol* 2001; 1: 1-8.
7. Villar AM, Bermejo P, Martin-Aragon S. **Aspectos farmacológicos del citocromo P- 450. Citocromo P-450.** *Real Academia Nacional de Farmacia*; 2004. p. 361-386.
8. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ et al. **P450 superfamily. Up date of new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature.** *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42
9. Nelson DR. **Cytochrome P-450 and the individuality of species.** *Arch Biochem Biophys* 1999; 369: 1-10.
10. Hickman D, Wang JP, Wang Y, Unadkat JD. **Evaluation of the selectivity of in vitro probes and suitability of organic solvents for the measurements of human cytochrome P450 monooxygenase activities.** *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 207-15.
11. Ono S, Hatanaka T, Hotta H, Satoh T, Gonzalez FJ, Tsutsui M. **Specificity of substrate and inhibitor probes for cytochrome P450s; evaluation for in vitro metabolism using cDNA-expressed human P450s and human liver microsomes.** *Xenobiotica* 1996; 26: 681-93.
12. Yuan R, Madani S, Wei X, Reynolds K, Huang SM. **Evaluation of pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions.** *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1311-9.
13. Dierks E, Stam K, Lim HK, Cornelius G, Zhang H, Ball S. **A method for the simultaneous evaluation of the activities of seven major human drug-metabolizing cytochrome P450s using in vitro cocktail of probe substrates and fast gradient liquid chromatography tandem mass spectrometry.** *Drug Metab Dispos* 2001;29:23-9.
14. Carrillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berecz R et. al. **Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients.** *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 494-9.
15. Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF. **Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking.** *Clin Pharmacol Ther* 2000;68: 35-43.
16. Muck W. **Clinical pharmacokinetics of cerivastatin.** *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 99-116.
17. Wang JS, Neuvonen M, Wen X, Backman JT, Neuvonen PJ. **Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes.** *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1352-6.
18. Ando Y, Price DK, Dahut WL, Cox MC, Reed E, Figg WD. **Pharmacogenetics associations of CYP2C19 genotype with in vivo metabolisms and pharmacological effects of thalidomide.** *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 665-73.
19. Bertilsson L, Dahi ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. **Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs.** *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 111-22.
20. Scordo MG, Spina E. **Cytochrome P-450 polymorphisms and response to antipsychotic therapy.** *Pharmacogenomics* 2002; 3: 201-18.

21. Donato MT. **¿Que es el citocromo P-450 y como funciona?**. *Citocromo P-450. Real Academia Nacional de Farmacia*; 2004. p. 29-62.
22. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, Barker RA. **The genetic basis of Parkinson's disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 363-70.
23. Silvestri L, Sonzogni L, De Silvestri A, Gritti C, Foti L, Zavaglia C et al. **CYP enzyme polymorphisms and susceptibility to HCV-related chronic liver disease and liver cancer.** *Int J Cancer* 2003; 104: 310-7.
24. Lieber CS. **Cytochrome P-450E1: It's physiological and pathological role.** *Physiol Rev* 1997; 77: 517-44.
25. Thompson PD, Jurutka PW, Whitfield GK, Myskowski SM, Eichhorst KR, Dominguez CE et al. **Liganded VDR induces CYP3A4 in small intestinal and colon cancer cells via DR3 and ER6 vitamin D responsive elements.** *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299: 730-8.
26. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. **Rifampin and rifabutin drug interactions: an update.** *Arch Intern Med* 2002; 162: 985-92.
27. Shader RI, Oesterheld JR. **Contraceptive effectiveness: cytochromes and induction.** *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 119-21.
28. González FJ, Idle JR. **Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential.** *Clin Pharmacokinetic* 1994; 26:59-70.
29. Steimer W, Potter JM. **Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs.** *Clin Chim Acta* 2002; 315:137-55.
30. Ingelman-Sundberg M. **Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy.** *J Intern Med* 2001; 250: 186-200.
31. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J. **Metabolism of drugs by cytochrome P450 3 A isoforms. Implications for drug interactions in psychopharmacology.** *Clin Pharmacokinetic* 1995; 29 Suppl 1:3343.
32. Castell JV. **Desarrollo farmacéutico y metabolismo: los problemas, las necesidades, las herramientas. Citocromo P450.** *Real Academia Nacional de Farmacia* 2004; 15: 479.
33. Stockley I. **Consideraciones generales y revisión de algunos mecanismos básicos de interacción.** *Pharma editores. Interacciones farmacológicas. 1ª ed. 2004. p. 1-13.*
34. Kim K.A, Park J.Y. **Inhibitory effect of glyburide on human cytochrome P-450 isoforms in human liver microsomes.** *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1090-12.
35. Soltero L, Carvajal H, Rodríguez-Montalvo C, Valdes A. **Coadministration of tacrolimus and ketoconazole in renal transplant recipients: cost analysis and review of metabolic effects.** *Transplant Proc* 2003; 35: 1319-21.
36. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. **Farmacocinética clínica. Farmacia Hospitalaria 3ª ed 2002; 12(2): 631.**
37. Hohl CM, Dankoff J, Colaone A, Afilalo M. **Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department.** *Ann Emerg Med* 2001;38:666-71.
38. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. **Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis.** *Hepatology* 1998; 27: 128-33.
39. Kotlyar M, Carson SW. **Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system.** *Int J Clin Pharmacol Ther* ; 37: 8-19.
40. Niemela O, Parkkila S, Junoven RO, Vitalia K, Gelboin HV, Pasanen M. **Cytochrome P450 2A6, 2E1 and 3A, and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases.** *J Hepatol* 2000; 33: 893-901.
41. Lucas D, Farez C, Bardau LG, Vaisse J, Attali JR, Valesi P. **Cytochrome P450 2E1 in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation.** *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 553-8.
42. Robertson G, Leclercq I, Farrell GC. **Non alcoholic steatosis and steatohepatitis II. Cytochrome P450 enzymes and oxidative stress.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 1135-9.
43. Kroetz DL, Yook P, Costet P, Bianchi P, Pineau T. **Peroxisome proliferator activated receptor alpha controls the hepatic CYP4A induction adaptive response to starvation and diabetes.** *J Biol Chem* 1998; 273: 31581-9.
44. Lucas D, Ferrara R, González E, Bodenez P, Alboreas A, Manno M, Berthou F. **Chlorzoxazona, a selective probe for phenotyping CYP2E1 in humans.** *Pharmacogenetics* 1999; 9: 377-88.
45. Bjorkman IG, Fasbon J., Schmidt I, Bernsten CB y **Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug – drug Interactions in the Elderly.** *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81
46. Southch P. **In human therapy, is the drug-drug interaction or the adverse drug reaction the issue?.** *Can J Clin Pharmacol* 2001; 3: 153-61.
47. Oscanoa T. **Drug interaction in Geriatrics.** *An Fac Med* 2004, 119-26.
48. Matin MT, Tuset M, Codina C, Ribas J. **Importancia de la patología secundaria a medicamentos.** *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26: 128-32.
49. Patsalos PN, Perucca E. **Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs.** *Lancet Neurol* 2003; 2, 347-56.
50. Carr A, Cooper DA. **Adverse effects of antiretroviral therapy.** *Lancet* 2000; 356:1423-30.
51. **Interacciones farmacológicas (Aula de la farmacia).** <<http://www.aulafarmacutica.org>> (Consulta: 22 de enero de 2005)
52. Slaughter RL, Edwards DJ. **Recent advances: the cytochrome P450 enzymes.** *Ann Pharmacother* 1995; 29:619-24.
53. Just PM. **Overview of the fluoroquinolone antibiotics.** *Pharmacotherapy* 1993; 13:4-17S.
54. Gervasini G, Carrillo JA, Benitez J. **Importancia del citocromo P-450 en terapéutica farmacológica. Citocromo P450.** *Real Academia Nacional de Farmacia* 2004; 12: 387.
55. Wayne A, Ray D, Katherine T. **Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes.** *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.
56. Rubart M, Pressler ML, Pride HP. **Electrophysiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome.** *Circulation* 1993; 88: 1832-44
57. Oberg KC, Bauman JL. **QT interval prolongation and torsade de pointes due to erythromycin lactobionate.** *Pharmacotherapy* 1995; 15: 687-92.
58. Gitler B, Berger LS, Buffa SD. **Torsade de pointes induced by erythromycin.** *Chest* 1994; 105: 368-72.
59. Tzivoni D, Banai S, Schuger C. **Treatment of torsade de pointes with magnesium sulphate.** *Circulation* 1988; 77: 392-7.
60. Baillet D, Inoue H, Kaseda S. **Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs.** *Circulation* 1988; 77: 1395-402.
61. Choy A, Lang C, Chomsky D. **Normalisation of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium.** *Circulation* 1997; 97:2149-54.
62. Yang T, Roden D. **Extracellular potassium modulation of drug block of Ikr: implications for torsade de pointes and reverse use-dependence.** *Circulation* 1996; 93: 407-11.
63. Bednar MM, Harrigan EP, Ruskin JN. **Torsades de pointes associated with nonantiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc.** *Am J Cardiol.* 2002; 1,89:1316-9.
64. Liu BA, Juurlink DN. **Drugs and the QT interval - caveat doctor.** *N Engl J Med.* 2004; ;351:1053-6.
65. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. **Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System.** *Clin Infect Dis.* 2002;15;35:197-200.
66. Pomposiello SI, Carroll MA, Falck JR, McGiff JC. **Epoxyeicosatrienoic acid-mediated renal vasodilatation to arachidonic acid is enhanced in SHR.** *Hypertension* 2001; 37: 887-92.
67. Morgan ET. **Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: Why and how?** *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 207-12.
68. Donahue BS, Skottner-Lundin A, Morgan ET. **Growth hormone dependent and independent regulation of cytochrome P450 isozyme expression in streptozotocin diabetic rats.** *Endocrinology* 1991; 128: 2065-76.